

**STANDARDISIERTE, OPERANTE VERHALTENSUNTERSUCHUNGEN
AN RATTEN NACH PRÄNATALER EXPOSITION MIT
HOHEN STATISCHEN MAGNETFELDERN**

ANNA-MARIA LAX

Disbui. München

1989



Aus dem Institut für Toxikologie
(Leiter: Prof. Dr H. Greim)

Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF)
München-Neuherberg

vorgelegt über Prof.Dr.K.Tempel
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(Vorstand: Prof.Dr.R.Schulz)

Standardisierte, operante
Verhaltensuntersuchungen an Ratten nach
pränataler Exposition mit hohen statischen
Magnetfeldern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Anna-Maria Lax
aus Haag/Obb.

München 1989

Gedruckt mit der Genehmigung der tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Univ.-Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. M. Merckenschlager

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

-	Inhaltsverzeichnis	
-	Verzeichnis der Abkürzungen	
-	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	
1.	PROBLEMSTELLUNG	1
2.	EINLEITUNG	3
2.1.	Physikalische Grundlagen	3
2.1.1.	Magnetismus	3
2.1.2.	Magnetfeld	3
2.1.3.	Elektromagnet	4
2.1.4.	Magnetfeldarten	4
2.1.5.	Dosisbegriffe	5
2.2.	Natürliche und künstliche Exposition	7
2.2.1.	Erdmagnetfeld	7
2.2.2.	Technik und Industrie	7
2.2.3.	Medizin	8
2.3.	Embryonale Entwicklung des Zentral- nervensystems der Ratte	8
2.4.	Biologische Wirkungen von Magnetfeldern	11
2.4.1.	Wurfergebnisse, Wachstum und Gewicht	11
2.4.2.	Körpertemperatur	12
2.4.3.	Herz- und Kreislaufsystem	14
2.4.4.	Orientierungsvermögen	15
2.5.	Richtwerte für Magnetfeldexpositionen	15
2.6.	Operante Konditionierung	16

3. MATERIAL UND METHODEN	18
3.1. Tiere	18
3.1.1. Paarung	18
3.1.2. Gruppeneinteilung	19
3.1.3. Kodierung	19
3.1.4. Haltung der Tiere	19
3.1.5. Geburt	20
3.1.6. Aufzucht der Tiere	20
3.1.7. Auswahl der Tiere	21
3.1.7.1. Tiere für die Entwicklungstests	21
3.1.7.2. Tiere für morphologische Untersuchungen	22
3.1.7.3. Tiere für die operante Konditionierung	22
3.2. Operante Konditionierung	23
3.2.1. Versuchsaufbau	23
3.2.2. Versuchsablauf	24
3.2.3. Training	25
3.2.4. Bestärkungsschema "Differential Reinforcement of High Rate" (DRH)	25
3.2.5. Bestärkungsschema "Differential Reinforcement of Low Rate" (DRL)	26
3.2.6. Testauswertung	27
3.2.6.1. Lernleistung	27
3.2.6.2. Hebeldruckaktivität (HDon)	28
3.2.6.3. Hell-Dunkel-Diskriminierung in% (HDD)	28
3.3. Statistische Auswertung	28
3.4. Zusätzliche Untersuchungen	29
3.4.1. Körperliche Entwicklung	30
3.4.1.1. "Pinna detachment"	30
3.4.1.2. "Incisor eruption"	30
3.4.1.3. "Eye opening"	30
3.4.2. Reflexentwicklung	31
3.4.2.1. "Tail hang"	31
3.4.2.2. "Surface righting"	31
3.4.2.3. "Cliff avoidance"	31

3.4.3.	Motorik und Koordination	32
3.4.3.1.	"Forelimb hanging"	32
3.4.3.2.	"Rotarod"	32
3.4.4.	Verhaltensbeobachtungen	33
3.4.4.1.	"Home cage emergency"	33
3.4.4.2.	"Open field"	33
3.4.5.	Gewichtsbestimmungen	34
3.4.5.1.	Muttertiere	35
3.4.5.2.	Nachkommen	35
3.4.6.	Futtermittelverbrauch der Mütter während der Exposition	35
3.5.	Vorversuche	36
3.5.1.	Hybridmagnet in Grenoble	36
3.5.2.	Probleme der Exposition	36
3.5.3.	Gruppenhaltung	36
3.5.4.	Konstruktion der Expositionskapsel	37
3.5.5.	Funktionsversuch der Expositionskapsel	38
3.6.	Hauptversuch	39
3.6.1.	Versuchsplanung	39
3.6.2.	Vorbereitung der Exposition	40
3.6.3.	Exposition	40
4.	ERGEBNISSE	42
4.1.	Zur operanten Konditionierung	42
4.1.1.	Lernleistung und Hebeldruckaktivität	42
4.1.1.1.	DRH	42
4.1.1.2.	DRL	44
4.1.2.	Aktivitätsverlauf	46
4.1.3.	Hell-Dunkel-Diskrimination (HDD)	46
4.2.	Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen	48
4.2.1.	Entwicklung von körperlichen Merkmalen und Reflexen	48
4.2.2.	Motorik und Koordination	48

4.2.3.	Verhaltensbeobachtungen	49
4.2.4.	Gewichtsentwicklung während der Gravidität	50
4.2.5.	Futtermittelverbrauch der Mütter während der Exposition	52
4.2.6.	Wurfsergebnisse	53
4.2.7.	Gewichtsentwicklung der Nachkommen	54
4.3.	Vorversuch	55

5. DISKUSSION 57

5.1.	Problematik der Versuchsanordnung und Durchführung	57
5.2.	Operante Konditionierung	59
5.3.	"Open field"	63
5.4.	Gewichtsentwicklung der Nachkommen	64

6. ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY 69

7. ABBILDUNGEN 1-27 UND TABELLEN 1-10 75

8. LITERATURVERZEICHNIS 109

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DRH	= Differential Reinforcement of High Rate (Bestärkung hoher Verhaltenshäufigkeiten)
DRL	= Differential Reinforcement of Low Rate (Bestärkung niederer Verhaltenshäufigkeiten)
EKG	= Elektrokardiogramm
G	= Gauss
GT	= Gestationstag
Gy	= Gray
HDD	= Hell-Dunkel-Diskrimination
HDmin	= mindestens erforderliche Hebeldrücke für eine Bestärkung
HDoff	= Hebeldrücke in der Dunkelphase
HDon	= Hebeldrücke in der Hellphase
Hz	= Hertz
min	= Minuten
NMR	= Nuclear Magnetic Resonance
OBC	= Operant Behavior Control (Steuerungssystem)
Oe	= Oersted
p	= Irrtumswahrscheinlichkeit
p.c.	= post conceptionem
p.p.	= post partum
PT	= Preliminary Training
RI	= Reinforcement (Bestärkung)
SE	= Standard Error (Mittlerer Fehler)
SD	= Standard Deviation (Standardabweichung)
T	= Tesla
ZNS	= Zentralnervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen

1	Expositionskäfig	75
2	Expositionskäfige mit Isolierschichten	76
3	Skinner-Boxen und Steuerungsanlage	77
4	Frontplatte der Testkäfige	78
5	"Pinna detachment"	79
6	"Tail hang"	79
7	"Open field"	80
8	Etagenkäfig	80
9	Rotarod	81
10	Konstruktionszeichnung der Expositionskapsel	82
11	Gewichtvergleich (Vorversuch)	83
12	Lernleistung DRH	84
13	Hebeldruckaktivität DRH	85
14	Lernleistung DRL	86
15	Hebeldruckaktivität DRL	87
16	Hebeldruckaktivitätsverlauf	88
17	Hell-Dunkel-Diskrimination	89
18	Futtermverbrauch	90
19	Graviditätsgewichte	91
20	Gewichtszunahmen in der Gravidität	92
21	Aufzuchtgewichte (Tag 1-21)	93
22	Aufzuchtgewichte (Woche 4-13)	94
23	Rotarod (weibliche Nachkommen)	95
24	Rotarod (männliche Nachkommen)	96
25	"Hanging"	97
26	"Open field" (weibliche Nachkommen)	98
27	"Open field" (männliche Nachkommen)	99

Tabellen

1	Gruppeneinteilung	100
2	Flächenzuteilung im Vorversuch	100
3	Kalender der Untersuchungen	101
4	Verwendung der Gruppen	102
5	Logistik des Hauptversuchs	102
6	Wurfergebnisse der Gruppen	103
7	Graviditätsgewichte der Gruppe C	105
8	Ablauf der operanten Konditionierung	106
9	Ergebnisse im "Open field"	107
10	"Landmarks"	108



1. PROBLEMSTELLUNG

Seit einigen Jahren wird die Kernspintomographie, auch NMR-Tomographie genannt (NMR = Nuclear Magnetic Resonance), als bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik angewandt. Sie arbeitet mit hohen statischen Magnetfeldern bis zu 2 Tesla. In der NMR-In-Vivo-Spektroskopie sollen zukünftig sogar Flußdichten bis 6 Tesla eingesetzt werden. Das gesundheitliche Risiko für den Patienten und das Betriebspersonal wird als gering eingeschätzt, da keine ionisierende Strahlung wie bei der Röntgendiagnostik, sondern elektromagnetische Strahlung vorliegt. Das teratologische Risiko dieser Art von Strahlung ist jedoch noch weitgehend ungeklärt. Ein sensibler Indikator für kleinste funktionelle Schäden ist das zentrale Nervensystem. Embryonen reagieren aufgrund von erhöhten Teilungs- und Differenzierungsprozessen empfindlicher als der ausgewachsene Organismus. Eine pränatale Belastung kann sich postnatal nicht nur in Form morphologisch erfaßbarer Defekte, sondern auch als Verhaltensveränderungen äußern.

Ziel der Arbeit ist die Überprüfung der Auswirkungen hoher statischer Magnetfelder von 10 Tesla auf die Funktion des Zentralnervensystems von Ratten nach Exposition in utero. Hierzu wurden Wistar-Ratten vom 12.-16. Gestationstag 8 Stunden täglich mit einem statischen Magnetfeld belastet, das mehrfach über denen liegt, welche derzeit in der NMR-Tomographie eingesetzt werden. Zusätzlich wurde eine weitere Gruppe am 16. Gestationstag eine Stunde lang exponiert, was einer einmaligen NMR-Exposition in der Humanmedizin entspricht.

Die Magnetfeldexposition erfolgte im Hochfeld-Magnetlabor des Max-Planck-Instituts für Festkörperforschung, Centre National des Champs Intenses, C. N. R. S., Grenoble, Frankreich, da in dieser Einrichtung ein Hybrid-Magnet für Langzeitbelastungen zur

Verfügung steht, welcher ein homogenes statisches Magnetfeld von 10 T liefert. In einem Lumen von 40 cm können gleichzeitig mehrere trächtige Ratten exponiert werden.

Die Verhaltensuntersuchungen sollten an den Nachkommen in einem Alter von ca. 3 Monaten begonnen werden. Dafür wurden nur männliche Tiere verwendet, um hormonell bedingte Verhaltensschwankungen auszuschließen. Zur Prüfung der operanten Lernfähigkeit wurden die folgenden standardisierten Testverfahren mit jeweils 3 allmählich ansteigenden Schwierigkeitsstufen angesetzt.

1. Differential Reinforcement of High Rate (DRH)

(DRH 2/1; 4/2; 8/4)

2. Differential Reinforcement of Low Rate (DRL).

(DRL 1/8; 1/16; 1/32)

In zusätzlichen Untersuchungen sollten neben Gewichtskontrollen noch die körperliche Entwicklung, die Reflexentwicklung, Motorik, Koordination und Verhaltensbeobachtungen getestet werden.

2. EINLEITUNG

2.1. PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN

2.1.1. MAGNETISMUS

Im ersten Jahrhundert v. Chr. entdeckten die alten Griechen ein Eisenerz, das andere Eisenstückchen anzieht und festhält. Sie nannten es nach der Stadt Magnesia "magnetischer Stein". Die stärkste Anziehung liegt an den Enden, welche Nord- und Südpol genannt werden, da sich ein frei beweglicher Magnetstab immer mit einem Pol nach Norden und mit dem anderen Pol nach Süden einstellt (Magnet-Kompaß). In der Mitte des Magneten ist die Kraft gering. Die gleichartigen Pole eines Magneten stoßen sich ab, die ungleichartigen ziehen sich an.

2.1.2. MAGNETFELD

Ein Magnetfeld nennt man den Raum in und um einen Magneten, in dem noch magnetische Wirkungen feststellbar sind. Diese magnetischen Kräfte werden mit den sogenannten Feld- oder Kraftlinien beschrieben. Ins Feld gebrachte Eisenspäne orientieren sich in Richtung der Tangente an einer Feldlinie. Die Stärke des Magnetfeldes ist der Dichte der Feldlinien proportional und nimmt mit der Entfernung vom Magneten ab. Magnetfelder sind nicht an das Vorhandensein eines Trägermediums gebunden, sie können auch im leeren Raum existieren.

2.1.3 ELEKTROMAGNET

Weitaus häufiger als natürliche Magnete werden heutzutage Elektromagnete verwendet. 1819 fand Oersted, daß auch der elektrische Strom eine magnetische Wirkung hervorbringt. Ampere entdeckte, daß der Magnetismus von atomaren "Kreiselströmen", und diese vom sogenannten "Spin" (einer Kreiselbewegung der Elektronen), hervorgerufen werden.

Die Stärke des elektromagnetischen Feldes ist abhängig von der Stromstärke, der Länge des Leiters und der Masse eines eventuell vorhandenen Eisenkernes.

2.1.4. MAGNETFELDARTEN

Man unterscheidet mehrere Arten von Magnetfeldern. Ein homogenes Magnetfeld ist, im Gegensatz zu einem inhomogenen, ein Feld, in dem die magnetische Flußdichte nach Größe und Richtung konstant ist.

Statische oder stationäre Magnetfelder nennt man solche, deren Polarität, Feldstärke, Ort und Dauer unveränderlich sind. Sind diese Größen veränderlich, so spricht man von zeitlich veränderlichen Magnetfeldern oder Wechselfeldern. Zusätzlich zur magnetischen Flußdichte werden sie mit der physikalischen Größe Frequenz (Hz) beschrieben. Die Frequenz beschreibt die Anzahl der Polaritätswechsel des Feldes pro Sekunde und wird in Hertz gemessen.

2.1.5 DOSISBEGRIFFE

- MAGNETISCHE FLUßDICHTE $\vec{B}$

Jedem Raumpunkt in einem Magnetfeld kann man einen Feldvektor $\vec{B}$ so zuordnen, daß auf einen vom Strom I durchflossenen Leiter der Länge l eine magnetische Kraft wirkt.

$$\vec{F} = l \times I \times \vec{B}$$

$\vec{F}$ = magnetische Kraft

l = Länge des Leiters

I = Stromstärke im Leiter

$\vec{B}$ = magnetische Flußdichte

Die Einheit der magnetischen Flußdichte bezeichnet man als 1 Tesla. Diese Einheit kommt einem Magnetfeld zu, in dem 1 Leiter pro 1 Meter Länge die Kraft 1 Newton erfährt und von 1 Ampere durchflossen wird. Früher wurde die Einheit der magnetischen Flußdichte als ein Gauß (G) bezeichnet. Ein Tesla entspricht 10^4 Gauß.

- DER MAGNETISCHE FLUß

Der magnetische Fluß (Φ) eines homogenen Magnetfeldes entspricht dem Produkt aus der magnetischen Flußdichte B und einem Flächenstück A , das die Feldlinien senkrecht schneidet.

$$\Phi = \vec{B} \times A$$

Φ = magnetischer Fluß

$\vec{B}$ = magnetische Flußdichte

A = Spulenquerschnitt

Die Einheit des magnetischen Flusses ist das Weber (Wb). Ein Weber ist gleich dem magnetischen Fluß, bei dessen gleichmäßiger Abnahme während der Zeit einer Sekunde auf Null in einer ihn umschlingenden Windung die elektrische Spannung ein Volt induziert wird. Das Weber kann auch als Voltsekunde (Vs) bezeichnet werden.

- DIE MAGNETISCHE FELDSTÄRKE $\vec{H}$

Der Vektor $\vec{H}$ der magnetischen Flußstärke ist im Vakuum dem Vektor B der magnetischen Flußdichte streng proportional.

$$\vec{B} = \mu \times \vec{H}$$

$\vec{B}$ = magnetische Flußdichte

μ = magnetische Feldkonstante

$\vec{H}$ = magnetische Feldstärke

Die Einheit der magnetischen Feldstärke ist das Ampere durch einen Meter (A/m). Ein Ampere durch Meter ist gleich der magnetischen Feldstärke, die ein durch einen unendlich langen, geraden Leiter von kreisförmigem Querschnitt fließender, elektrischer Strom der Stärke 1 Ampere, im Vakuum außerhalb des Leiters auf den Rand einer zum Leiterquerschnitt konzentrischen Kreisfläche, des Umfangs 1 Meter hervorrufen würde. Die früher oft benutzte Einheit 1 Oersted (Oe) entspricht 79,59 A/m (Höfling 1973; Fischer 1973).

2.2. NATÜRLICHE UND KÜNSTLICHE EXPOSITION

2.2.1 ERDMAGNETFELD

Unsere Erde ist ein großer Magnet. In den äußeren Schichten des flüssigen Eisen-Nickel-Kernes entsteht das Erdmagnetfeld. Die genaueren Entstehungsursachen dieses Magnetfeldes sind noch nicht bekannt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß im äußeren Bereich des Erdkernes elektrisch leitfähige Schichten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit rotieren und so eine Art Dynamomechanismus verursacht wird. Dieser Mechanismus ruft elektrische Ströme und somit das Erdmagnetfeld hervor. Magnetische Feldlinien treten aus der Südhälfte des Erdkörpers aus und auf der nördlichen Halbkugel wieder in den Erdkörper ein. Die magnetische Achse der Erde ist etwa um 11.5° gegen die geographische Achse der Erde geneigt (Brockhaus 1981).

Das Magnetfeld der Erde ist im Vergleich zu magnetischen Feldern, wie sie in technischen Anlagen künstlich erzeugt werden, sehr schwach und beträgt nur 30–70 uT (Stuchly 1986).

2.2.2. TECHNIK UND INDUSTRIE

Die Exposition von Personen, bedingt durch statische und zeitlich veränderliche Magnetfelder, ist weitverbreitet. In der Nähe elektrischer Geräte bzw. Anlagen und Energieverteilungssysteme treten vor allem zeitlich veränderliche Felder auf. Die magnetischen Flußdichten in unmittelbarer Nähe sind jedoch gering und liegen bei ca. 0.1–2000 μT (Stuchly 1986).

Weiterhin wird die Bevölkerung exponiert durch industrielle Anwendung (0.5–7 mT; 50 Hz), Schaltstationen (50 μT ; 50 Hz),

Hochspannungsleitungen (20 μ T) und induktive Erwärmungsanlagen (5-25 μ T; 50 Hz-200 kHz), (Krause 1986).

2.2.3. MEDIZIN

Neben der medizinischen Anwendung von magnetischen Wechselfeldern bei der Knochenbruchheilung (2-30 mT, 15-75 Hz) kommen weitaus größere Feldstärken in der diagnostischen Kernspintomographie zum Einsatz (0.15-1.5 T). Zukünftig sollen magnetische Flußdichten bis 6 Tesla in der NMR-In-Vivo-Spektroskopie verwendet werden (Krause 1986).

Die magnetische Kernspinresonanz gewinnt mit Hilfe der magnetischen Kernresonanz Bilder aus dem Inneren eines Körpers. Neu in dieser Diagnostik ist, daß Schichtbilder beliebiger Orientierung ohne ionisierende Strahlung erzeugt werden können. Ohne Verwendung von Kontrastmitteln können kontrastreiche Bilder des Weichteilgewebes gewonnen werden.

Die NMR-In-Vivo-Spektroskopie eröffnet völlig neuartige Wege in der Medizin. Dieses Verfahren schafft die Möglichkeit einer Identifikation und Quantifikation chemischer Verbindungen im Inneren eines lebenden Körpers.

2.3. EMBRYONALE ENTWICKLUNG DES ZENTRALNERVENSYSTEMS DER RATTE

Pränatale Magnetfeldeffekte, die sich in Verhaltensanomalien äußern, können nur im Zusammenhang mit dem ontogenetischen Entwicklungsstand des ZNS zur Zeit der Magnetfeldexposition interpretiert werden.

Bevor auf die Entstehung des Gehirns näher eingegangen wird, soll die pränatale Entwicklung der Ratte kurz dargestellt werden. Die Ontogenese der Ratte wird in 3 große Hauptphasen eingeteilt (Michel 1977):

1. Präimplantationsphase (Blastogenese):

1.-7. Tag p.c.

2. Organbildungsphase (Embryogenese):

8.-15. Tag p.c.

3. Fetalperiode (Fetogenese):

16.-22. Tag p.c.

Die Gehirnentwicklung beginnt in der frühen Organbildungsphase und vollendet sich als kortikaler Schichtenaufbau im Vorder- und Kleinhirn in den ersten Wochen nach der Geburt. Nach Baker et al. (1980) kann man die folgenden Entwicklungsstadien voneinander unterscheiden:

8.-9. TAG:

Aus dem Ektoderm (äußeres Keimblatt) bildet sich durch Zellvermehrung die Anlage des ZNS, die Neuralplatte.

9.-10. TAG:

Durch Einwölbung der Neuralplatte und Leistenschluß bildet sich das Neuralrohr (Neurulation). Die Vorderhirnanlage mit den Augenausstülpungen entsteht.

10.-11. TAG:

In diesem Zeitraum wird das dreiblasige Gehirn angelegt. Es besteht aus dem Vorderhirn (Prosencephalon), dem Mittelhirn (Mesencephalon) und dem Rautenhirn (Rhombencephalon). Rechts und links des Rautenhirns werden als Verdickung die Labyrinth-

und Hörplatten sichtbar. Aus den Augenausstülpungen bilden sich die Augenbläschen. Das Neuralrohr schließt sich endgültig bis auf die vordere und hintere Öffnung (kranialer und caudaler Neuroporus).

11.-12. TAG:

Das endgültige fünfblasige Stadium des Gehirns wird sichtbar. Aus dem Vorderhirn entstehen das Endhirn (Telencephalon) und das Zwischenhirn (Diencephalon). Aus dem Rautenhirn bildet sich das Hinterhirn (Metencephalon) und das Nachhirn (Myelencephalon). Der craniale und caudale Neuroporus schließen sich, Gleichgewichtsorgan und Geruchsplakoden werden angelegt. Eine primitive Hypophyse ist bereits vorhanden. Sie besteht aus dem Neurohypophysenstiel (Infundibulum), der sich aus dem Vorderhirn entwickelt und dem Drüsenteil der Hypophyse, welcher aus der zukünftigen Maulhöhle wächst. Im Zwischenhirn grenzen sich bereits Thalamusgebiet und Hypothalamus ab.

12.-13. TAG:

Die Großhirnhälften werden angelegt und Anteile des Innenohrs entstehen.

13.-14. TAG:

Im Metencephalon wird das Kleinhirn angelegt. Adergeflechte erscheinen im ersten, zweiten und vierten Ventrikel. Die Bildung der Linsenbläschen ist beendet.

15. TAG:

Im dritten Ventrikel entsteht das Adergeflecht.

19.-20. TAG:

Im Mesencephalon wird die Vierhügelplatte sichtbar. Die Zellreifung im Stammhirn erfolgt in der Fetalperiode. Das ZNS verfügt in dieser Entwicklungsperiode noch über ein relativ gut ausgeprägtes Regulationsvermögen. Inwieweit jedoch pränatale Schäden ausgeglichen oder von anderen Gehirnstrukturen übernommen werden, ist noch unbekannt.

2.4. BIOLOGISCHE WIRKUNGEN VON MAGNETFELDERN

Die schon seit vielen Jahren beobachteten und veröffentlichten Wirkungen magnetischer Felder sollen zur besseren Übersicht in die folgenden Abschnitte unterteilt werden:

- Wurfergebnisse, Wachstum und Gewicht
- Körpertemperatur
- Herz- und Kreislaufsystem
- Orientierungsvermögen

2.4.1. WURFERGEBNISSE, WACHSTUM UND GEWICHT

In den Anfängen der Forschung zu den Bioeffekten von Magnetfeldern beobachtete J.M. Barnothy (1963) eine Wachstumsverzögerung bei heranwachsenden Mäusen und Gewichtsverluste bei adulten Mäusen während eines viertägigen Aufenthalts in einem Elektromagnet (5900 Oe).

1969 berichtete J.M. Barnothy über Wachstumsretardierungen und eine erhöhte Keimresorption bei Mäusen, welche 18 Tage einem Feld von 0.29–0.6 T ausgesetzt worden waren.

Konermann und Mönig (1986) exponierten trächtige Mäuse für 1 Stunde am 7., 10. und 13. Trächtigkeitstag in einem statischen, homogenen Feld von 1 Tesla. Sie konnten jedoch keine Veränderungen von Körper- und Gehirngewichten bei den Nachkommen feststellen.

Auch Mäuse, welche bis zum 18. Tag der Gravidität einem 3.5 T Feld ausgesetzt wurden, zeigten weder eine erhöhte Anzahl von Mißbildungen, noch Wachstumsverzögerungen und auch keine vermehrte Anzahl von resorbierten Feten oder sonstige pathologische Befunde (Zimmermann und Hentschel 1987). Das einzige, was die Autoren feststellen konnten, war eine reversible, verminderte Paarungsaktivität der Mäuse während der Magnetfeldexposition.

In einem weiteren Experiment wurden Mäuse chronisch in einem 1 T Feld exponiert. Es wurden auch hier weder eine erhöhte Keimletalität noch eine vermehrte Anzahl von Mißbildungen festgestellt. Auch bestanden keine signifikanten Abweichungen in den Fetengewichten (Osbakken 1986).

Bouvet und Maret (1986) führten Untersuchungen mit Wachteln durch. Sie wurden während der Embryogenese für 3 oder 16 Tage 0.8–6.4 T ausgesetzt. Morphologische Unterschiede und Veränderungen des Schlüpfverhaltens konnten nicht beobachtet werden.

2.4.2. KÖRPERTEMPERATUR

Gremmel et. al (1983 und 1985) beobachteten Hauttemperaturveränderungen beim Menschen und bei Katzen. In einem Magnetfeld über 0.28T kam es nach 5–15 Minuten zu einem Abfall der

Oberflächentemperatur an Armen und Beinen um $0.3-5^{\circ}\text{C}$, bevorzugt über den Muskeln. Parallel dazu stieg in vielen Fällen die Temperatur der oberflächlichen Venen um bis zu 2°C . Die Kerntemperatur blieb unverändert.

Sperber et al.(1984) beobachteten Veränderungen der Körperoberflächentemperatur und der Rektaltemperatur bei Mäusen, die in einem statischen Magnetfeld exponiert worden waren. Ab 0.4 T veränderte sich die Temperatur. Das Maximum der Temperaturveränderung lag bei 2 T . Je nachdem, in welchem Teil des Magnetfeldes sich die Mäuse befanden, stieg oder sank die Körper- und Hauttemperatur bis zu 2.4°C .

Tauben wurden einem Magnetfeld von 12 T ausgesetzt. Sie zeigten sowohl eine Abkühlung als auch eine Erwärmung der Haut. In der Nacken-, Brust- und Schulterregion sank die Hauttemperatur, abhängig von der Feldstärke, bis zu 2.5°C . Im Bereich des Unterbauches stieg sie, mitverursacht durch eine Erwärmung der Luft, die unter der Taube eingeschlossen war (Ecochard et al. 1986).

Bornhausen und Matthes (1986) konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Ratten, welche drei Stunden einem stationären Magnetfeld von 1 Tesla ausgesetzt wurden, zeigten keine magnetfeldinduzierten Körper- und Hauttemperaturänderungen.

Ebenso konnte Tenforde (1986) keine Beeinflussung der Thermoregulation bei Menschen und Tieren durch statische Magnetfelder finden. Die Rektaltemperaturen von Ratten und Mäusen in einem homogenen Magnetfeld von 7.55 T Stärke unterschieden sich nicht von Kontrolltieren.

In einem weiteren Experiment zeigten Ecochard und Maret (1986) eine mögliche Ursache für die feldinduzierten Hauttemperaturveränderungen auf. Die Wärmeaustauschbewegung der Luft um den

Körper wird durch magnetische Feldgradienten verändert. Aufgrund des Diamagnetismus der Sauerstoffmoleküle kommt es bei einem Luftstau über der Haut zu einem Temperaturanstieg, während es durch eine erhöhte Luftzirkulation zu einer Abkühlung der Haut kommt .

2.4.3. HERZ- UND KREISLAUFSYSTEM

In einem Magnetfeld von 0.4 T kam es in den kleinen Arteriolen von Froschschwimmhäuten zu Blutflußveränderungen. Verließen die Gefäße parallel zum Feld, so erhöhte sich die Blutflußgeschwindigkeit. Bei einem Verlauf senkrecht zum Feld kam es zu Blutflußverlangsamungen, Stillstand und zu einer Umkehr des Blutflusses (Wendhausen et al. 1985).

Beischer und Knepton (1964) beobachteten EKG-Veränderungen bei Affen im Magnetfeld. Die Amplitude der T-Welle stieg in reversibler Weise an. Das Magnetfeld schien das Blutflußpotential zu verändern. Dadurch entstanden Ladungsträger im Blutstrom und überlagerten sich mit dem EKG.

Tenforde et al. (1983) konnten dies bestätigen. In einem 1.5 T starken statischen Magnetfeld erhöhte sich die Amplitude der T-Welle bei Feldstärken größer als 0.1 T. Änderungen des Blutdrucks konnten nicht gemessen werden.

Ein Mäusestamm, der eine spontane lymphoblastische Leukämie entwickelt , wurde kontinuierlich jeweils 2h/Tag an 5 Tagen in der Woche einem statischen Magnetfeld von 600 mT oder 800 mT ausgesetzt. Dies bewirkte bei 50 % der Mäuse eine Lebensverlängerung (Bellossi 1986).

2.4.4. ORIENTIERUNGSVERMÖGEN

1975 entdeckte Blakemore das Magnetit in Form von "Eisenpartikeln" in Bakterien. Er beobachtete, daß sich Bakterien im schwachen Magnetfeld bewegen. Bringt man kleinere Magnete (0.5 G) in das Mikroskopierfeld, so ändert sich die Bewegungsrichtung.

Viele Lebewesen, in denen Magnetitkristalle gefunden wurden, zeigten, daß ihr Orientierungsvermögen durch Magnetfelder beeinflusst wird. Das bekannteste Beispiel ist die Orientierung von Tauben im Erdmagnetfeld (Moore 1980; Semm 1986). Brieftauben und Wandervogel können das Erdmagnetfeld zur Richtungsorientierung verwenden. Der Magnetkompaß ist der Basiskompaß, an dem die anderen Kompassse, Sonnen- und Sternkompaß, geeicht werden. Bei bewölktem Himmel wird von den Tieren der Magnetkompaß verwendet.

Bliss und Heppner stellten 1976 fest, daß Haussperlinge, ohne die Sonne als Orientierungsmöglichkeit, das Erdmagnetfeld zur Bestimmung des Tag- und Nachtrhythmus benutzen. Während einer Dunkelhaltung wurde das geomagnetische Feld verändert. Die Tiere zeigten eine längere Aktivitätsspanne. Der Tag begann für sie früher und endete später.

2.5. RICHTWERTE FÜR MAGNETFELDEXPOSITIONEN

Aus Punkt 2.4 wird deutlich, daß die verschiedenen biologischen Effekte mehr oder minder hoher Magnetfelder recht unzureichend geklärt sind. Das Bundesgesundheitsamt hat daher im Interesse der Sicherheit bei der Betreibung von NMR-Anlagen Empfehlungen herausgegeben. Eine kurzzeitige Exposition des ganzen Körpers scheint bei Feldstärken bis 3 T tolerabel. Für Langzeitexpositionen wird empfohlen, den Richtwert von 10-100 mT nicht zu überschreiten, wobei Langzeit- und Spätwirkungen momentan noch

nicht abschätzbar sind (Bundesgesundheitsblatt 1984). Die Schadenswirkung scheint bei Expositionen ab 10 T zu beginnen (Bernhardt und Kossel 1984).

Personen, welche von elektronischen und elektrischen Geräten und Implantaten (z. B. Herzschrittmachern) abhängig sind, müssen gesondert überwacht werden. Hier scheint die Schadensschwelle bei 0.5 T zu liegen (Bernhardt 1983).

Es erscheint wichtig, weitere systematische Untersuchungen zur Wirkung elektromagnetischer Felder auf biologische Organismen durchzuführen. Über die Untersuchung von Keimzellen, Embryonen und Feten nach Exposition im Mutterleib auf teratologische Wirkungen hinaus, können verhaltensteratologische Experimente einen besonders empfindlichen Parameter der physiologischen ZNS-Entwicklung erfassen (Rodier 1978).

2.6. OPERANTE KONDITIONIERUNG

Lernen ist eine relativ dauerhafte Verhaltensänderung aufgrund von Erfahrung (Tarpy 1979). Es werden dabei vor allem 2 Typen des Lernens unterschieden:

1. Die klassische Konditionierung (bedingter Reflex)
2. Die operante Konditionierung (Lernen am Erfolg)

Die klassische Konditionierung wurde von dem russischen Physiologen Iwan Pawlow (1849-1936) entdeckt. Pawlow beobachtete, daß das Anbieten von Nahrung eine Speichelsekretion beim Hund hervorruft. Ein Ton zum Zeitpunkt des Futterangebots ist ein neutraler Reiz. Tritt dieser neutrale Reiz immer zusammen mit dem Futter auf, so wird er allmählich zum bedingten Reiz. Der Ton kann schließlich auch für sich alleine eine Speichelsekretion hervorrufen.

Eine Erweiterung des Begriffs des bedingten Reflexes hat B. F. Skinner vorgenommen. Als operante Konditionierung bezeichnet man seither alle Fälle, in denen die Ausführung einer Tätigkeit (z.B. das Drücken eines Hebels, welches dem Versuchstier Futter einbringt) an das Vorhandensein bestimmter Reizbedingungen (z.B. Angehen der Signallampe) gebunden wird (Ferster und Skinner 1957). Dabei handelt es sich um Verrichtungen, die an erfolgreichen Handlungen erlernt wurden, und die dadurch konditioniert werden, daß der Erfolg nur unter bestimmten Voraussetzungen eintritt. Operantes Verhalten ist also eine Wirkreaktion, d.h. der lebende Organismus wirkt auf seine Umgebung ein, verändert diese, und die Folgen dieser Einwirkung beeinflussen das weitere Verhalten (Angermeier 1976).

Nach Art des eingesetzten Reizes unterscheidet man 4 Grundformen des operanten Konditionierens (Tarpy 1979):

1. Lernen durch Belohnung
(Bestärkung durch einen angenehmen Reiz)
2. Lernen durch Vermeidung
(Bestärkung durch einen unangenehmen Reiz)
3. Lernen durch Bestrafung
(Bestärkung durch einen aversiven Reiz)
4. Lernen durch Auslassen der Belohnung
(Verhinderung eines angenehmen Reizes)

Durch Belohnungen lassen sich im Gegensatz zu Bestrafungen schnellere und dauerhaftere Lernerfolge erzielen. Außerdem sind sie vom tierschützerischen Standpunkt aus vorzuziehen. In dieser Arbeit wurden Ratten in modifizierten Skinner-Boxen automatisch trainiert, einen Hebel für eine Futterbelohnung zu drücken.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. TIERE

Die Untersuchungen erfolgten an den Nachkommen von 44 weiblichen Albino-Ratten (Stamm Wistar, Neuherberg), welche während der Gravidität mit Magnetfeldern belastet wurden. Die seit Generationen ingezüchteten Tiere wurden unter SPF-Bedingungen (spezifiziert pathogenfrei) aufgezogen und im Alter von ca. 2 Monaten in der zentralen Versuchstierhaltung in der GSF gepaart.

3.1.1. PAARUNG

Ein Bock wurde mit einem Weibchen über Nacht (16.00 - 8.00) in einem Makrolonkäfig zusammengesetzt. Am nächsten Morgen wurden die Weibchen auf Begattungsanzeichen untersucht. Plaque-positive Tiere und ein lichtmikroskopischer Spermiennachweis im Vaginalabstrich galten als Graviditätszeichen. Negative Tiere wurden am nächsten Abend wieder zu den gleichen Männchen gesetzt.

Es wurden 100 weibliche Ratten an 5 aufeinanderfolgenden Nächten gepaart. Da das Konzeptionsoptimum in der 2., 3. und 4. Nacht liegt, kamen die Tiere, welche in der 1. Nacht aufgenommen hatten, nicht in den Versuch. Nach der 4. Nacht war die Mindestzahl von 44 Tieren erreicht

Der auf die Paarungsnacht folgende Tag wurde als Tag 0 der Gravidität gezählt (Adams et al. 1985). Zur Kontrolle der Trächtigkeit wurden die Tiere am 0., 7., 12., 15. und 19. Tag p.c. gewogen.

3.1.2. GRUPPENEINTEILUNG

Die 44 graviden Tiere wurden in die Gruppen A, B, C und D eingeteilt. In jede Gruppe kamen 10 Ratten und ein Ersatztier.

Hierzu wurden sie mit Hilfe einer vorläufigen Nummer in eine, vom Körpergewicht abhängige, Rangfolge gesetzt. Das schwerste Tier bekam die Nummer 1, das leichteste Tier die Nummer 44. Nun erfolgte eine Verteilung auf die einzelnen Gruppen mit dem Ziel, in jeder Gruppe in etwa das gleiche Durchschnittsgewicht zu erreichen (Tab. 1). Die Kennzeichnung der Tiere erfolgte nun mit einer endgültigen Nummer. Die Tiere wurden mit Filzstiften (Edding 3000) auf der Schwanzoberseite von 1 bis 44 durchnummeriert. Für jede Gruppe wurde zur besseren Unterscheidung eine andere Farbe verwendet. Die Nummern wurden wöchentlich, nach der Wägung, nachgezeichnet.

3.1.3. KODIERUNG

Die Arbeit wurde im Rahmen eines Blindversuchs durchgeführt. Vor der Abfahrt nach Grenoble und auch während der Scheinexposition der Gruppe D in Neuherberg wurde die Versorgung und Kontrolle der Tiere von einem anderen Mitarbeiter übernommen.

Die exponierten Gruppen waren somit bis zum Ende der Verhaltenstests dem Experimentator nicht bekannt.

3.1.4. HALTUNG DER TIERE

Während der gesamten Dauer der Untersuchungen wurde darauf geachtet, die Tiere soweit wie möglich unter identischen, standardisierten Bedingungen zu halten.

Der Unterbringungsraum war schallgedämpft und vollklimatisiert. Es herrschten eine Raumtemperatur von 23° C ($\pm$ 1) und eine relative Luftfeuchtigkeit von 55-60%.

Eine Zeitschaltuhr (Theben MEM 88a) sorgte für einen konstanten 12-stündigen Hell-Dunkelrhythmus (Umschaltzeit : 19.00 und 7.00 Uhr MEZ).

Die Tiere waren bis zum Transport nach Grenoble in Standard-Makrolonkäfigen der Größe 4 (60cm x 45cm x 20cm) untergebracht. Nach der Rückkehr aus Grenoble wurden die Mütter einzeln in Standard-Makrolonkäfige der Größe 3 (40cm x 25cm x 15cm) gesetzt. Nach dem Absetzen bis zum Versuchsende wurden die Jungtiere zu zweit in einem Käfig untergebracht. Der Käfig war nach oben durch ein Metallgitter abgedeckt. Die Standard-Einstreu bestand aus Sägespänen (Altromin). Einmal wöchentlich wurden die Tiere in saubere Käfige umgesetzt, zweimal wöchentlich erhielten sie frisches Leitungswasser und Futter (Altromin-Standard-Diät Nr. 1314 für Ratten in Pelletform), das den Tieren ad libitum zur Verfügung stand.

3.1.5. GEBURT

Die graviden Ratten wurden ab dem 21. Tag der Gravidität täglich zweimal (08.00 Uhr und 16.00 Uhr) kontrolliert. Für Jungtiere, die schon um 8.00 Uhr geboren waren, galt dieser Tag als Tag 1 post partum (p.p.). Für Würfe nach 8.00 Uhr galt als Tag 1 p.p. der darauf folgende Tag (Adams et al. 1985).

3.1.6. AUFZUCHT DER TIERE

Nach der Geburt wurden in jedem Wurf die Zahl der Nachkommen, das Geschlechtsverhältnis, lebensschwache Tiere (ohne Milch-

streifen) und Mißbildungen notiert. Die Totgeburten wurden entfernt. Um für alle Tiere möglichst gleiche Aufzuchtbedingungen zu schaffen, wurden die Würfe am 1. Tag p.p. auf eine Normgröße von 8 Nachkommen pro Wurf reduziert. Das Geschlechtsverhältnis wurde 4:4 (± 1) eingestellt. Würfe mit weniger als 8 Nachkommen wurden von weiteren Versuchen ausgeschlossen. In der ersten Woche wurde täglich kontrolliert, ob Jungtiere von den Müttern gefressen worden waren. Diese wurden als Aufzuchtverluste notiert. Die Würfe wurden wöchentlich einmal gewogen und bis zum 21. Tag p.p. zusammen mit ihrer Mutter in neue Käfige umgesetzt (Adams et al. 1985).

3.1.7. AUSWAHL DER TIERE

Die Nachkommen, welche für die weiteren Untersuchungen verwendet werden sollten, wurden durch ein Losverfahren bestimmt (Tab. 5).

Diese Tiere sollten unter möglichst standardisierten Bedingungen großgezogen werden. Dies erschien für spätere Verhaltensuntersuchungen von Bedeutung, da eine unterschiedliche Behandlung während der Aufzucht die späteren Untersuchungsergebnisse verfälschen kann.

3.1.7.1. TIERE FÜR DIE ENTWICKLUNGSTESTS

Je Wurf waren ein Weibchen und ein Männchen, welche im Wurf verblieben, für die Entwicklungsversuche bestimmt. Der Schwanz dieser Tiere wurde mit Eddingstiften rot gekennzeichnet und nachgezeichnet, soweit es notwendig war. Entwicklungstests erfolgten jeweils am gleichen Tag p.p. innerhalb eines festgesetzten Zeitraumes (10.00 - 12.00) durch dieselbe Person. Am 21.Tag p.p. wurden aus diesen Ratten je Gruppe 6 Männchen und 6 Weibchen

ausgelost. Diese sollten später in den zusätzlichen Untersuchungen ("Rotarod", "Open field" und "Home cage emergence") als adulte Tiere getestet werden. Sie wurden, nach Geschlecht getrennt, zu zweit in Käfigen untergebracht.

3.1.7.2. TIERE FÜR MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Morphologische Untersuchungen (Serra, 1989, in Vorbereitung) sollten am 1., 10. und 21. Tag p.p. erfolgen. Am Tag 1 wurden die Tiere, die nach der Wurfgrößennormierung überzählig waren, für die morphologischen Untersuchungen ausgewählt. Am 10. Tag wurde je Wurf ein Tier ausgelost, so daß die Wurfgröße ab dem 14. Tag p.p. nur noch aus 7 Nachkommen bestand. Am 21. Tag wurden erneut 2 weitere Tiere je Wurf für die Morphologie ausgewählt.

Jene Würfe, bei denen die Anzahl der Nachkommen kleiner als 8 war, oder in denen nach der Wurfreduzierung noch Junge aufgeessen worden waren, wurden für weitere morphologische Untersuchungen (Serra, 1989, in Vorbereitung) aufgezogen.

3.1.7.3. TIERE FÜR DIE OPERANTE KONDITIONIERUNG

Am 21. Tag p.p. wurden die 5 verbliebenen Jungtiere abgesetzt, indem die Muttertiere aus dem Käfig entfernt wurden. Für eine Testgruppe wurden 10 männliche Nachkommen für die operante Konditionierung zusammengestellt. Es wurde darauf geachtet, daß diese möglichst aus verschiedenen Würfen stammten. Wenn dies nicht möglich war, wurden 2 Tiere aus einem Wurf genommen. Zusätzlich wurden noch zwei Ersatztiere ausgelost. Pro Gruppe standen somit insgesamt 12 Männchen zur Verfügung, die mit einer fortlaufenden Ohrnummer versehen wurden. Für

weiterführende Verhaltensuntersuchungen in der Schweiz wurden die weiblichen Wurfgeschwister auf identische Weise selektiert.

Die Tiere wurden anschließend zu zweit in einem Käfig untergebracht. Alle Tiere erhielten neue Partner.

3.2. OPERANTE KONDITIONIERUNG

3.2.1. VERSUCHSAUFBAU

Für die operante Konditionierung standen 10 Versuchsboxen modifiziert nach Skinner (Abb. 3 oben) zur Verfügung. Die Käfige (Breite 25 cm; Tiefe 30 cm; Höhe 50 cm) bestanden aus Plexiglas und waren nach oben durch ein Drahtgitter verschlossen. Die 10 Boxen waren in einer Reihe angeordnet und voneinander optisch und akustisch durch Übergehäuse aus Dämmmaterial getrennt.

An der Vorderseite der Boxen (Abb. 4) befanden sich in 5 cm Höhe zwei Metallhebel (2 cm x 3 cm). Ein Hebeldruck bewirkte über einen Mikroschalter die Freigabe eines Futterkügelchens (Bioserv Dustless Precision Pellets, Standard Formula je 45 mg) aus einem Futterautomaten, der außerhalb des Käfigs angebracht war. Das Futter gelangte über ein Silikongummrohr in ein Schälchen, das innerhalb der Box montiert war. Wasser stand den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Am oberen Rand des Testkäfigs befand sich das Hauslicht, ein weißes Lämpchen (24V; 50mA), welches während der 30-minütigen Hellphase der Testsitzungen leuchtete.

In 3 cm Höhe über jedem Hebel waren je 3 Stecksockellämpchen (24 V; 50 mA) mit grüner, weißer und roter Abdeckkappe angebracht. Das mittlere, weiße Lämpchen leuchtete während der

Hellphasen bei jedem Hebeldruck auf. Das grüne Lämpchen diente als zusätzliches Zeichen für die DRL-Sperrintervalle (s. 3.2.5.).

Das rote Lämpchen wurde in dieser Versuchsreihe nicht benötigt. Zur Betätigung des Hebels und des Mikroschalters war ein Kraftaufwand von 25 N nötig. Jeder Hebeldruck wurde von einem akustisch wahrnehmbaren Knackgeräusch begleitet.

Jeder einzelne Testkäfig war über ein Kabel mit einem Steuerautomaten (Operant Behavior Control) verbunden (Abb. 3 unten), der sich mit allen übrigen Bedienungs- und Aufzeichnungsgeräten in einem Nebenraum befand. Für jedes Tier konnten hiermit die Hebeldrücke in der Hellphase, die Anzahl der erreichten Belohnungen und die Hebeldrücke in der Dunkelphase abgelesen werden. Zusätzlich war das Gerät an einen Rechner (Commodore C 64/1541) angeschlossen, der die oben genannten Daten jeder Hell- und Dunkelphase sammelte und auf einer Diskette speicherte.

3.2.2. VERSUCHSABLAUF

Im Alter von ca. 4 Monaten kamen die Tiere in den Verhaltensversuch. Eine Testsitzung dauerte von 16.00 Uhr nachmittags bis 8.30 Uhr morgens am nächsten Tag. Sie bestand aus 11 einzelnen Perioden, die in eine 30-minütige Hellphase und eine 60-minütige Dunkelphase unterteilt waren.

Die 4 Gruppen wurden an aufeinanderfolgenden Tagen getestet (Tab. 8), montags Gruppe A, dienstags Gruppe B, mittwochs Gruppe C und donnerstags Gruppe D. Aufgrund eines technischen Fehlers mußte die Gruppe C das DRH 2/1 Programm und die Gruppe B das DRH 8/4 Programm wiederholen.

Die Tiere wurden kurz vor Versuchsbeginn in die Testkäfige gesetzt. Nach Testende wurden die Tiere in ihre Heimatkäfige zurückgegeben.

Einen Tag vor Versuchsbeginn wurde der jeweiligen Gruppe um 10.00 Uhr morgens das Futter entzogen.

Futterbelohnungen waren ausschließlich während der Hellphase erhältlich. Die Fähigkeit der Tiere, zwischen Hell- und Dunkelphasen zu unterscheiden, wurde als Hell-Dunkel-Diskrimination ausgewertet.

Alle Lerntests wurden nach jeweils 1 Woche allmählich gesteigert (s. 3.2.4. und 3.2.5.).

3.2.3. TRAINING

Das Training hatte die Aufgabe, die Tiere an die Versuchsapparatur zu gewöhnen und ihnen den Zusammenhang zwischen Hebeldruck und Futterbelohnung beizubringen. Hierzu erhielten die Tiere außerdem zu Beginn jeder Hellphase automatisch -auch ohne Hebeldruck- eine Futterbelohnung.

3.2.4. BESTÄRKUNGSSCHEMA "DIFFERENTIAL REINFORCEMENT OF HIGH RATE" (DRH)

In diesem Bestärkungsschema wurden die Tiere für eine hohe Verhaltenshäufigkeit belohnt. Sie erhielten für eine bestimmte Anzahl von Hebeldrücken in einem vorgesehenen Zeitintervall eine Futterbelohnung. Anwendung findet dieses Bestärkungsschema oft bei Experimenten mit Hirnläsionen (Angermaier 1976).

Im vorliegenden Versuch wurden 3 DRH-Stufen mit allmählich ansteigender Lernanforderung eingesetzt:

- DRH 2/1

2 Hebeldrücke pro Sekunde = eine Belohnung.

- DRH 4/2

4 Hebeldrücke innerhalb von 2 Sekunden = eine Belohnung.

- DRH 8/4

8 Hebeldrücke innerhalb von 4 Sekunden = eine Belohnung.

3.2.5. BESTÄRKUNGSSCHEMA "DIFFERENTIAL REINFORCEMENT OF LOW RATE" (DRL)

Das DRL-Programm ist ein Bestärkungsschema niedriger Verhaltenshäufigkeit. Es erfordert eine andere Verhaltensweise als im DRH-Programm. Die Einhaltung vorgegebener Pausen zwischen den einzelnen Hebeldrücken ist hier verlangt. Bei jedem Hebeldruck vor Beendigung der Pause startet das Intervall von neuem. Eine Belohnung gibt es erst mit einem Hebeldruck nach Ablauf der eingestellten Pause.

Dieses Testverfahren wird bevorzugt bei solchen Testsubstanzen angewandt, die eine Steigerung oder Beeinträchtigung der Aktivität erwarten lassen.

In diesem Programm kamen ebenfalls 3 allmählich ansteigende Schwierigkeitsstufen zur Anwendung:

- DRL 1/8

Die Tiere erhalten eine Belohnung für einen Hebeldruck nach einer Pause von 8 Sekunden.

- DRL 1/16

In diesem Teilprogramm gab es ein Futterkügelchen für einen Hebeldruck nach einer Wartezeit von 16 Sekunden.

- DRL 1/32

Dieses Bestärkungsschema bietet dem Tier eine Futterbelohnung erst auf einen Hebeldruck nach 32 Sekunden Sperrintervall.

3.2.6. TESTAUSWERTUNG

Die Hebeldrücke und die Belohnungen wurden während der Testsitzungen von einem Rechner (Commodore c 64/1541), der dem OBC angeschlossen war, erfaßt und gespeichert.

Innerhalb jeder Sitzung wurden die 11 Testperioden mit den je 30 min. Hell/60 min. Dunkelphasen einzeln ausgedruckt.

Die Rohdaten für jedes einzelne Tier bestanden aus:

1. Anzahl der Hebeldrücke in der Hellphase (HDon)
2. Anzahl der Hebeldrücke in der Dunkelphase (HDoff)
3. Anzahl der Belohnungen

Mit diesen Rohdaten wurden folgende Berechnungen durchgeführt:

3.2.6.1. LERNLEISTUNG

$$L_{DRR} (\%) = Ri \times HD_{min} \times 100 / HDon$$

$$L_{DRL} (\%) = Ri \times 100 / HDon$$

L (%) = Lernleistung in Prozent

Ri = Reinforcements (Belohnungen)

HDmin = mindestens erforderliche Hebeldrücke für
eine Belohnung

HDon = Hebeldrücke in der Hellphase

Aus den so errechneten Lernleistungen der Einzeltiere wurde das arithmetische Mittel der Gruppe gebildet.

3.2.6.2. HEBELDRUCKAKTIVITÄT (HDon)

Als Maß für die Aktivität gilt die Anzahl der Hebeldrücke während der Hellphase (HDon) in jeder Testsitzung. Die Hebeldruckaktivität jeder Gruppe berechnet sich aus dem Mittelwert der Einzeltiere.

3.2.6.3. HELL-DUNKEL-DISKRIMINIERUNG IN % (HDD)

Zur Vermeidung einer vorzeitigen Sättigung waren die Testsitzungen in einander abwechselnde Hell- und Dunkelphasen eingeteilt. Es wurden nur Hebeldrücke in der Hellphase belohnt. Die prozentuale Hell-Dunkel-Diskriminationsleistung wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{HDD (\%)} = \text{HDon} \times 100 / \text{HDon} + \text{HDoff}$$

HDD = Hell-Dunkeldiskrimination

HDon = Hebeldrücke in der Hellphase

HDoff = Hebeldrücke in der Dunkelphase

3.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die verschiedenen Versuchsergebnisse wurden auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Die vorliegenden Stichproben wurden nach dem Test von David, Pearson und Stephens auf Normalverteilung und mit dem F-Test auf gleiche Varianzen untersucht (Ramm und Hofmann 1982).

Bei normal verteilten Werten mit gleichen Varianzen wurde der t-Test durchgeführt. In dieser Arbeit wird bei signifikanten Unterschieden die Irrtumswahrscheinlichkeit in Klammern angegeben (z.B. signifikant: $p = 0,0025$; t-Test)

Bei nicht normal verteilten Stichproben wurde der Rangsummentest nach W. Wilcoxon, Mann und Whitney durchgeführt. Signifikante Unterschiede nach dem U-Test wurden im Text mit dem Zusatz: (signifikant U-Test) gekennzeichnet.

Die Grenze für signifikante Unterschiede wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\%$ ($p = 0.05$) gesetzt. Das heißt bei p-Werten größer 0.05 wurde die Nullhypothese angenommen. Die Nullhypothese ist die Annahme, daß die beiden Stichproben der selben Grundgesamtheit angehören, also sich nicht signifikant unterscheiden. Bei p-Werten kleiner 0.05 wurde die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angewandt. Also sind die Unterschiede nicht zufällig sondern signifikant (Ramm und Hofmann 1982).

3.4. ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN

Neben Verhaltensauffälligkeiten können theoretisch auch Störungen bzw. Verzögerungen der Entwicklung sowie motorische Inkoordinationen und das Fehlen oder die Verlangsamung von Reflexen eine Ursache in der pränatalen Magnetfeldexposition haben. Deshalb ist es von Vorteil, möglichst verschiedene Tests an den exponierten Tieren durchzuführen.

Als Grundlage für diese Untersuchungen wurden die 1983 von Jensch beschriebenen Tests verwendet. Aus zeitlichen und technischen Gründen wurden hieraus nur einige ausgewählt.

3.4.1. KÖRPERLICHE ENTWICKLUNG

3.4.1.1. "PINNA DETACHMENT"

Unter physiologischen Bedingungen beginnt die Ohrmuschelentfaltung am 2. Tag p.p und ist am 3.-4. Tag p.p vollendet. Beide Ohrmuscheln müssen aufgestellt sein. Die Untersuchung erfolgte vom 1.-4. Tag p.p. (Abb. 5).

3.4.1.2. "INCISOR ERUPTION"

Der Durchbruch der Schneidezähne beginnt bei der Ratte etwa am 7. Tag und ist am 13. Tag p.p. vollendet. Die Tiere wurden also ab dem 7. Tag untersucht. Der Tag, an dem sowohl die oberen als auch die unteren Schneidezähne durchgebrochen waren, wurde notiert.

3.4.1.3. "EYE OPENING"

Beide Augen eines Tieres müssen bis zum 16. Tag p.p. ganz geöffnet sein. Mit der Untersuchung wurde am 10. Tag p.p. begonnen.

3.4.2. REFLEXENTWICKLUNG

3.4.2.1. "TAIL HANG"

Dieser Test kann schon am 1. Tag nach der Geburt vorgenommen werden. Das Tier wird mit den Kopf nach unten hängend am Schwanz genommen. Physiologischerweise drehen die Tiere den Rumpf und heben den Kopf (Abb. 6).

3.4.2.2. "SURFACE RIGHTING"

Die Tiere wurden auf den Rücken gelegt. Die Zeit, bis sich die Tiere umdrehten und auf allen 4 Pfoten standen, wurde gemessen. Der Test galt an dem Tag als bestanden, an dem die Ratten innerhalb von 2 sec. wieder auf allen Vieren standen. Dabei mußte das Umdrehen dreimal hintereinander bewältigt werden. Die Tiere wurden vom 7.-11. Tag untersucht.

3.4.2.3. "CLIFF AVOIDANCE"

In diesem Test wurde das Tier an eine Tischkante gesetzt und seine Reaktion beobachtet. Die Tiere sollten sich vom "Abgrund" wegrehen und in die Mitte des Tisches schauen. Dieser Test begann am 4. Tag und endete am 8. Tag p.p.

3.4.3. MOTORIK UND KOORDINATION

3.4.3.1. "FORELIMB HANGING"

Das Tier wurde mit den Vorderpfoten an eine Stange gehängt. Die Zeit bis zum Herabfallen wurde gemessen. Der Test erfolgte in der 3. Lebenswoche.

3.4.3.2. "ROTAROD"

Das Rotarod (ABB. 9) ist ein geeigneter Test, um die motorische Koordination und die Kraft bei adulten Tieren zu messen. Die Tiere werden nach einem Vortraining, in dem sie die rotierende Welle kennenlernen, getestet. Die Zeit, bis die Ratten herunterfallen, wird gestoppt.

Das Rotarod bestand aus einer Plexiglasrolle ($d = 7\text{ cm}$; $l = 62\text{ cm}$), die mit einem rutschfesten Belag beklebt war. Es wurde mit Hilfe eines Elektromotors angetrieben. Die Rolle war in 4 Abschnitte ($l = 12,5\text{ cm}$) eingeteilt, welche durch scheibenförmige Plexiglaswände ($d = 62\text{ cm}$) voneinander getrennt waren. Bei einem Testdurchgang konnten 4 Tiere gleichzeitig geprüft werden.

Der Test erfolgte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Er bestand aus einem ungewerteten Vortraining und aus dem eigentlichen Rotarod-Test. Das Vortraining wurde in 3 Stufen durchgeführt. Am ersten Tag dauerte es 5 min, am zweiten Tag 3 min und am dritten Tag 1 min.

Die Zeltspanne, welche die Ratte auf dem Rotarod verbleiben konnte, wurde notiert. Es konnten 3 verschiedene Geschwindigkeitsstufen getestet werden. Der Test begann mit 6 Upm (Umdrehungen per Minute) und wurde nach einer Minute auf

8 Upm gesteigert. In der dritten Minute lief das Rotarod mit 10 Upm.

Für die Auswertung wurde der Prozentsatz der Leistung nach folgendem Beispiel errechnet:

Eine Ratte blieb 1.5 min auf dem Rotarod:

Leistung (%) = $100 \times 1.5 \text{ min} / 3 \text{ min} = 50 \%$

Die Einzeltierleistungen einer Gruppe wurden gemittelt und in einem Säulendiagramm mit den Leistungen der anderen Gruppen verglichen.

3.4.4. VERHALTENSBEOBSACHTUNGEN

3.4.4.1. "HOME CAGE EMERGENCE"

Dies ist ein sehr einfacher, schnell durchführbarer, Test. Das Neugierdeverhalten der Ratte wird untersucht. Der Käfig wird auf den Boden gestellt und das Abdeckgitter abgenommen. Innerhalb von 5 min müssen alle Tiere den Käfig verlassen haben (Rodier 1978).

3.4.4.2. "OPEN FIELD"

In diesem Test (Abb. 7) wurde das Spontanverhalten der einzelnen Tiere innerhalb eines bestimmten Zeitraumes (5 min) untersucht. Das "Open field" besteht aus einer von 15 cm hohen Plexiglaswänden begrenzten quadratischen Fläche (27cm x 27cm). Diese Grundfläche wurde in 9 Quadrate ($s = 9 \text{ cm}$) unterteilt. Die Aktivität eines Tieres konnte durch die folgenden Merkmale quantitativ bestimmt werden (Rodier 1978):

- Passieren von Quadratlinien
- Erheben an der Wand
- freies Erheben
- Putzen
- Kratzen
- Urinieren
- Defäkation

Eine Schwierigkeit in diesem Test bestand darin, das "Open field" sauber und geruchsneutral zu halten. Das Spontanverhalten kann durch Gerüche der Vorgänger stark beeinflusst werden ("Predecessor effect"). Eine völlige Geruchsfreiheit kann jedoch kaum erreicht werden. Es wurde deshalb darauf verzichtet, das "Open field" vor jeder Testung intensiv zu reinigen. Um jedoch eine möglichst gleiche Geruchsumgebung für alle Tiere zu schaffen, wurde stattdessen vor dem eigentlichen Versuchsbeginn die gesamte Gruppe für 5 min in das Feld gesetzt.

Die Tiere wurden gruppenweise an 4 aufeinanderfolgenden Tagen getestet.

3.4.5. GEWICHTSBESTIMMUNGEN

Es wurde eine Sartoriuswaage (Modell 3716 MP) verwendet, die mit einem Rechner (Commodore VC20), einem Diskettenlaufwerk (VC1541) und einem Drucker (VC1515) verbunden war.

Die aufgezeichneten Gewichte sind Mittelwerte aus den Einzelmägungen.

3.4.5.1. MUTTERTIERE

Die wöchentliche Gewichtszunahme der Muttertiere während der Trächtigkeit interessierte aus zweierlei Gründen. Erstens als Kontrolle der Trächtigkeit. Wenn ein Tier nicht zunahm, so hatte es entweder nicht aufgenommen oder es hatte die Früchte resorbiert. Zweitens sollte ein möglicher Einfluß der Magnetfeldexposition und des Transports auf die Gewichtszunahme während der Trächtigkeit erkannt werden. Hierzu wurden die Mütter während der Gravidität am 0., 7., 12., 15. und 19. Tag gewogen. Gruppe C wurde zusätzlich nach der einstündigen Magnetfeldexposition am Tag 17 p.c. gewogen.

3.4.5.2. NACHKOMMEN

Die Würfe wurden in wöchentlichen Abständen ab dem 1. Lebenstag bis zum 21. Tag p.p. gewogen.

Die Tiere für die Verhaltensuntersuchungen wurden wöchentlich ab dem Absetzen einzeln, bis zum Versuchsende gewogen.

3.4.6. FUTTERVERBRAUCH DER MÜTTER WÄHREND DER EXPOSITION

Während der Magnetfeld- bzw. Scheinexposition (12.-16. Tag) wurde der Gesamtverbrauch an Futter der Gruppen A, B und D gemessen. Am 16. Gestationstag waren die nachtaktiven Tiere nur tagsüber (9.00-17.00) im Expositions Käfig. Täglich wurden 800g frisches Futter in das Freßgitter gegeben. Reste des vorhergehenden Tages wurden entnommen und gewogen. Die Differenz entsprach dem Futterverbrauch.

3.5. VORVERSUCHE

3.5.1. HYBRIDMAGNET IN GRENOBLE

Die Magnetfeldexposition sollte in Grenoble durchgeführt werden, da das dortige Max-Planck-Institut einen Hybrid-Magneten besitzt, in welchem ein homogenes statisches Magnetfeld von 10 T aufgebaut werden kann. Es handelt sich um einen supraleitenden Magneten, der mit flüssigem Helium gekühlt wurde.

3.5.2. PROBLEME DER EXPOSITION

Durch den Magneten waren einige Bedingungen vorgegeben, denen wir uns bei der Exposition der Tiere anpassen mußten. Dies waren ein begrenztes Platzangebot, ein röhrenförmiges Lumen von 40 cm Durchmesser und eine niedrige Temperatur im Innern des Magneten.

Das bedeutete, daß eine Expositionskapsel konstruiert werden mußte, die 11 graviden Ratten ausreichend Platz und genügend Frischluftzufuhr bietet.

3.5.3. GRUPPENHALTUNG

In einem Vorversuch war zu klären, ob eine Gruppenhaltung auf einer reduzierten Fläche ausreichend Platz bietet, um Revier- und Rangordnungskämpfe zu vermeiden. Dabei sollten teratogene Konsequenzen, verursacht durch einen zusätzlichen Haltungsstreß, ausgeschlossen werden. Tab. 2 gibt Aufschluß über die Flächenzuteilung je Ratte im Vor- und Hauptversuch.

Im Vorversuch wurden 10 trächtige Tiere vom (1.-14. Tag p.c.) als Gruppe im Etagenkäfig aus 4 übereinandergesetzten Standard-

Makrolonkäfigen gehalten. In die oberen drei Käfige wurde, von Etage zu Etage gegeneinander versetzt, je ein Schlupfloch ($d = 5$ cm) geschnitten. Um jedes Schlupfloch wurde ein Rand ($h = 1$ cm) aus Plexiglas aufgeklebt. Dieser sollte verhindern, daß die Streu nach unten fällt. Den obersten Käfig bedeckte ein Standard-Metallgitter für die übliche Wasser- und Futterversorgung (Abb. 8).

Eine Gewichtskontrolle alle drei Tage sollte auf ein evtl. durch Stresseinwirkung reduziertes Körpergewicht hinweisen. Alle zwei Tage wurden die Tiere um 10.00 beobachtet, Wasser und Futter ergänzt. Bei der Beobachtung wurde auch besonderes Augenmerk auf das Verhalten der Ratten gerichtet. Dabei wurden Wasser- und Futteraufnahme, Gruppenverhalten (Rangkämpfe, Verfolgungsjagden und Beißereien) und das Einzelverhalten (Aufmerksamkeit, Körperreinigung, Gesundheit) kontrolliert. Während der Wägung wurden die Tiere auf Verletzungen und Blutspuren kontrolliert. Jeden 4. Tag wurde der Etagenkäfig auseinandergenommen, gereinigt und die Einstreu erneuert.

3.5.4. KONSTRUKTION DER EXPOSITIONSKAPSEL

Wie bereits erwähnt, mußte der Expositionskäfig zylinderförmig aus mehreren Etagen aufgebaut werden. Als Baumaterial wurde ein Plexiglaszylinder ($d = 36$ cm; $h = 55$ cm) gewählt. Auf dem Boden dieses Zylinders wurde in der Mitte senkrecht ein V2A Stahlrohr mit seitlichen Luftaustrittsöffnungen befestigt. Auf dieses Rohr wurden übereinander 4 Plexiglasscheiben ($d = 35$ cm) mit je einem angeklebten Plexiglasrohr ($d = 2,5$ cm; $h = 10$ cm) aufgesetzt. Die Plexiglasrohrstutzen hatten die gleiche Anzahl von Bohrungen wie das Stahlrohr in den verschiedenen Etagenhöhen (unterste Etage: 3 Löcher; 2. Etage: 2 Löcher; 3. Etage: 1 Loch; 4. Etage: kein Loch). Die 4 Plexiglasscheiben mit ihren Plexiglasrohren waren auf dem zentralen Stahlrohr drehbar

angeordnet, so daß die Luftlöcher gegeneinander versetzt und dadurch die Luftzufuhr geregelt werden konnte.

Die vier Plexiglasscheiben bildeten die Etagen, auf denen sich die Tiere aufhalten konnten. Jede Etage und jedes Schlupfloch hatten einen 1 cm hohen Plexiglasrand, der verhindern sollte, daß zuviel Streu von den oberen in die unteren Etagen getreten wurde.

Auf die oberste Etage kam ein kreisförmig zugeschnittenes Standard-Metallgitter mit einer Vertiefung für 2 Wasserflaschen und Futterraufe. An dem Stahlrohr war ein Griff befestigt, mit dessen Hilfe der Expokäfig über einen Flaschenzug in den Magneten abgeseilt werden konnte (Abb. 1 und 10).

3.5.5. FUNKTIONSVERSUCH DER EXPOSITIONSKAPSEL

Mit Hilfe eines Funktionsversuches sollten nach den Vorversuchen mit den Standardkäfigen die eigentliche Expositionskapsel getestet werden. Es interessierten vor allem die Luftversorgung, Wasser- und Futterbedarf sowie die Reinigungsintervalle bei einem Besatz von 11 Tieren.

Die Sauerstoffversorgung erfolgte, wie erwähnt, über einen Luftschlauch, der das Stahlrohr des Käfigs mit einer Versorgung gefilterter Preßluft verband. Um eine optimale Durchlüftung zu erreichen, wurden alle Belüftungslöcher geöffnet. Die Luftzufuhr wurde mit Hilfe eines Luftdurchflußmessers (Fischer und Porter, Modell D10 A3260A) reguliert und der Luftdurchfluß auf 8,5 l/min eingestellt. Dieser Luftdurchsatz war im Hinblick auf die durch die 11 Tiere verursachte relative Luftfeuchte experimentell in Vorversuchen ermittelt worden.

Wasser- und Futterversorgung erfolgten ad libitum, das Futter wurde täglich aufgefüllt und das Wasser jeden Tag erneuert. Jeden Tag wurde die oberste Etage und alle zwei Tage der gesamte Käfig gereinigt.

Eine 120 W Lampe (Concentra, Osram) in 1 m Entfernung über dem Käfig wurde über eine Zeitschaltuhr täglich von 7.00 morgens bis 19.00 abends eingeschaltet. Zur Simulierung der Expositionsbedingungen in Grenoble befand sich der Käfig in einer Papiertonne. Eine zusätzliche Überprüfung der Haltungsbedingungen während der zukünftigen Exposition wurde anschließend mit 11 graviden Ratten vom 1.-19. Trächtigkeitstag durchgeführt. Die Tiere wurden, wie bereits im Punkt 3.5.3. beschrieben, überwacht.

3.6. HAUPTVERSUCH

3.6.1. VERSUCHSPLANUNG

Der zeitliche Ablauf dieser Arbeit ist in der Tab. 3 zusammengefaßt. Gleichzeitig mit dieser Arbeit wurden zwei weitere veterinärmedizinische Dissertationen angefertigt:

1. Licht- und rasterelektronische Untersuchungen am ZNS von Ratten nach pränataler Exposition mit hohen statischen Magnetfeldern (Serra, 1989, in Vorbereitung).
2. Über die Wirkung hoher statischer Magnetfelder: Verhaltenstests und weiterführende Untersuchungen an Ratten (Blab, in Vorbereitung).

Zusätzlich sollten weibliche Wurfgeschwister in einem "Computer-controlled Residential Maze" am Institut für Toxikologie (Dr. J. Elsner), ETH und Universität Zürich untersucht werden.

3.6.2. VORBEREITUNG DER EXPOSITION

Nach der Lieferung aus der Versuchstierhaltung wurden die Ratten zunächst in 4 Elfergruppen zu je 3 Untergruppen mit 2 mal 4, und 1 mal 3 Tieren in großen Makrolonkäfigen gehalten. Am Tag der Abfahrt wurden die ausgewählten Gruppen in Transportkartons (20cm x 20cm x 20cm) in der obigen Zusammensetzung untergebracht. Für die ca. 10 stündige Reise im Kraftfahrzeug kamen in jeden Karton ein halber Apfel und eine Karotte, um den Wasserbedarf der Tiere zu decken. Nach Ankunft in Grenoble wurden die Tiere getränkt.

Die Tiere wurden dann bis zur Exposition wieder in großen Makrolonkäfigen, in der beschriebenen Zusammensetzung, gehalten. Die Hinreise fand am 8., die Rückreise am 17. Gestationstag statt. Die Fahrt mit den PKW dauerte etwa 8 Stunden.

3.6.3. EXPOSITION

Gruppe A wurde vom 12.-16.(± 1) Tag p.c. 8 Stunden täglich mit einem statischen Magnetfeld von 10 T belastet. Zum Schutz gegen Kältestrahlung von außen wurde der Expokäfig mit einer aluminiumbeschichteten Mylarfolie umgeben (Abb. 2 links). Zusätzlich wurde Warmluft von unten in das Lumen des Magneten eingeblasen, so daß im Expokäfig annähernd dieselbe Temperatur wie in den Kontrollkäfigen herrschte. Gruppe C wurde am 16.(± 1) Tag p.c. im Expokäfig 1 Stunde (17-18 Uhr) dem Magnetfeld von 10 T ausgesetzt (Tab. 4).

Die exponierten Gruppen wurden vor und nach der Belastung mit dem statischen Magnetfeld zusätzlich einem Wechselfeld ausgesetzt, da es 30 Minuten dauerte, bis der Magnet die volle Leistung erreichte bzw. das Magnetfeld auf 0 T niedergefahren werden konnte.

Die Kontrollgruppen B und D wurden identisch wie die langzeitexponierte Gruppe A behandelt. Gruppe B wurde in Grenoble scheinexponiert. Dieser Expokäfig (Abb. 2 rechts) wurde mit PVC-Schläuchen für die Temperaturregulation umgeben und in einer den Hybridmagneten simulierenden Stahltonne untergebracht. Die Luftversorgung war für beide Gruppen gleich. Gruppe D wurde in der GSF scheinexponiert. Die Hülle des Expokäfigs bestand hier aus einer Pappkartontonne.

Beobachtung der Tiere, Fütterung, Wässerung, Reinigung des Käfigs, Beleuchtung und Luftzufuhrregelung erfolgten entsprechend der im Vorversuch angegebenen Daten (s. Punkte 3.5.3. und 3.5.5.).

4. ERGEBNISSE

4.1. ZUR OPERANTEN KONDITIONIERUNG

4.1.1. LERNLEISTUNG UND HEBELDRUCKAKTIVITÄT

In diesem Punkt soll die Lernleistung mit der Hebeldruckrate in der Hellphase verglichen werden.

Alle Angaben sind als Gruppenmittelwerte zu verstehen, die jeweils aus 10 Tieren errechnet wurden.

4.1.1.1. DRH

- DRH 2/1 (ABB.12; ABB.13;)

In diesem ersten Programmabschnitt erreichten die Gruppen Lernleistungen (s. 3.2.6.) zwischen 44.5% und 49.6%.

Die kurzzeitexponierte Gruppe C hebt sich mit einer um ca. 5% signifikant höheren Lernleistung von der langzeitexponierten Gruppe A ab ($p = 0.037$; t-Test). Die beiden Kontrollgruppen zeigen niedrigere Lernleistungen als die kurzzeitexponierte Gruppe C und höhere Leistungen als die langzeitexponierte Gruppe A. Die Hebeldruckaktivität (Abb. 13) verhält sich zur Lernleistung proportional. Folgende signifikanten Unterschiede wurden gefunden:

- Die höchste Aktivität zeigt Gruppe C mit 2269 HD. Dieser Wert ist signifikant zu den Kontrollgruppen (D: $p = 0.025$; t-Test; B: $p = 0,0081$; U-Test) und zur langzeitexponierten Gruppe A ($p = 0,00003$; t-Test).

- Gruppe A zeigt mit 1800 Hebeldrücken pro Testnacht die niedrigste Aktivität. Dieser Wert stellt einen signifikanten Unterschied zur Kontrolle München ($p = 0,024$; t-Test) dar.

- DRH 4/2 (ABB. 12; ABB. 13)

Die Kontrolle Grenoble B weist die höchste Lernleistung mit 38.34% bei niedrigster Hebeldruckrate (5314) auf. Im Gegensatz dazu zeigt die langzeitexponierte Gruppe A die höchste Hebeldruckrate (5916) bei einer um 5.73% niedrigeren Lernleistung als die Kontrolle Grenoble. Die kurzzeitexponierte Gruppe C (34.79%) und die Kontrolle München (35.2%) haben fast identische Lernleistungen. Jedoch brauchte Gruppe C für diese Leistung im Mittel 283 Hebeldrucke mehr als die Kontrolle München.

- DRH 8/4 (ABB. 12; ABB. 13)

In Abb. 12 sind die Lernleistungen der einzelnen Gruppen dargestellt. Die Kontrolle München D zeigt mit einer Leistung von 37.36%, gefolgt von der langzeitexponierten Gruppe A (34.34%), die höchste Lernleistung. Die geringste Lernleistung hat die kurzzeitexponierte Gruppe C (29.7%).

Bei den Hebeldruckaktivitäten treten eindeutige, jedoch nicht signifikante, Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Kontrolle München (9570) setzt sich mit mehr als 1000 HD von den exponierten Gruppen (A:8254; C:7967) ab. Die Kontrolle Grenoble B weist mit Abstand die niedrigste Hebeldruckrate (6595) auf. In dieser Gruppe hatten allerdings 3 Tiere (Nr. 19, 20 und 21) das Programm DRH 8/4 nicht erlernt. Demzufolge hatten diese 3 Tiere eine unterdurchschnittliche Hebeldruckaktivität von 796-1171 HD in dieser Testnacht.

In der kurzzeitexponierten Gruppe C erhielt das Tier Nr. 32 keine Belohnung. Nr. 33 zeigte ebenfalls eine unterdurchschnittliche Lernleistung von nur 9,01%. Ebenfalls eine niedrige Lernleistung (4,34%) hatte das Tier Nr. 8 aus der langzeitexponierten Gruppe A.

4.1.1.2. DRL

- DRL 1/8 (ABB. 14; ABB. 15)

Durch die Umstellung von einem Bestärkungsschema für hohe Hebeldruckraten zu einem Bestärkungsschema für geringe Hebeldruckraten zeigen alle Gruppen hier niedrige, aber homogene, Lernleistungen (16.84% - 18.6%). Vergleicht man die Lernleistungen mit den Hebeldruckaktivitäten, so schneidet die kurzzeitexponierte Gruppe C am besten ab. Sie hat die höchste Lernleistung von 18.6%, begleitet von der niedrigsten Hebeldruckaktivität (3009), welche sich auch signifikant von der Kontrollgruppe Grenoble unterscheidet ($p = 0,037$; t-Test). Diese zeigt mit geringem Abstand (1.76%) zu Gruppe C die niedrigste Lernleistung bei der höchsten Hebeldruckaktivität (3497).

- DRL 1/16 (Abb. 14; Abb. 15)

In Abb. 14 und 15 erkennt man, daß die Kontrolle Grenoble B mit einer Lernleistung von 56.03%, begleitet von der niedrigsten Hebeldruckrate (871), an erster Stelle liegt. Die langzeitexponierte Gruppe A folgt Gruppe B mit einer um 7.17% geringeren Lernleistung, begleitet von einer um 277 HD höheren Aktivität.

Die kurzzeitexponierte Gruppe C und die Kontrolle München D liegen mit einer um ca. 15% geringeren Lernleistung (C: 30.84%; D: 34.75%) bei einer fast doppelt so hohen Hebeldruckrate (C:

1674; D: 1592) im Vergleich zur Kontrolle Grenoble B an letzter Stelle.

Die statistische Auswertung dieser Testschritte ergab folgende Ergebnisse:

A) LERNLEISTUNG

- Die Kontrolle Grenoble ist signifikant besser als die Gruppen A ($p = 0,01$; t-Test), C ($p = 0,000012$; t-Test) und D ($p = 0,000021$; t-Test).
- Die langzeitexponierte Gruppe A ist signifikant besser als die kurzzeitexponierte Gruppe C ($p = 0,0027$; t-Test) und die Kontrolle München ($p = 0,0065$; t-Test).

B) HEBELDRUCKAKTIVITÄT

- Die Kontrolle Grenoble hat die niedrigste Hebeldruckrate. Diese unterscheidet sich signifikant von denen der Gruppen A ($p = 0,0027$; t-Test), C ($p = 0,00051$; U-Test) und D ($p = 0,00016$; U-Test).
- Gruppe A hat die zweitniedrigste Hebeldruckaktivität. Diese unterscheidet sich signifikant von Gruppe C ($p = 0,0041$; U-Test) und Gruppe D ($p = 0,0025$; U-Test).

- DRL 1/32 (ABB. 14; ABB. 15)

Die Lernleistungen aller 4 Gruppen in diesem Testschritt unterscheiden sich kaum. Die Kontrolle Grenoble B hat die beste Lernleistung mit 39,41%. Die langzeitexponierte Gruppe A (34,52%), die kurzzeitexponierte Gruppe C (35,41%) und die Kontrolle München (35,37%) sind fast identisch in ihren Lernleistungen. Ebenso sind die Hebeldruckaktivitäten in diesem Programmabschnitt sehr ähnlich (1036-1152).

4.1.2. AKTIVITÄTSVERLAUF

In Abb. 16 wurde die Hebeldruckaktivität (HDon) gegenüber allen Programmabschnitten aufgetragen. Aus der Graphik ist ersichtlich, daß beim DRL-Schema im Vergleich zum DRH-Programm das Aktivitätsniveau der Tiere von erwartungsgemäß untergeordneter Bedeutung ist. Es steht nicht die Schnelligkeit beim Drücken des Hebels im Vordergrund, sondern das Einhalten von Pausen zwischen den Hebeldrücken.

Bei allen Gruppen steigt bis zum DRH 4/2 -Abschnitt die Hebeldruckaktivität steil an. Im DRH 8/4 Schema erfolgt eine Aufspaltung. Die Verlaufskurve der Kontrolle München D steigt weiterhin steil an, im Gegensatz zu der Aktivitätskurve der Kontrolle Grenoble B, die abflacht. Die exponierten Gruppen A und C liegen dazwischen.

Im DRL-Schema nimmt die HD-Aktivität bei allen Gruppen steil ab. Im DRL 1/16 Programmabschnitt sind die HD-Aktivitäten der einzelnen Gruppen unterschiedlich. Gruppe D und C zeigen fast die doppelte Anzahl an HD wie die Gruppen B und A. Im DRL 1/32 Programm fällt bei Gruppe C und D die Verlaufskurve leicht ab, während sie bei Gruppe A und B geringfügig ansteigt.

4.1.3. HELL-DUNKEL-DISKRIMINATION (HDD)

Die Testsitzungen waren in 11 Perioden je 90 min mit einer 30-minütigen Hellphase und einer 60-minütigen Dunkelfase unterteilt. Belohnungen gab es nur in der Hellphase, was für die nachtaktiven Ratten eine zusätzliche Lernanforderung darstellte.

In Abb. 17 ist die Diskriminationsleistung der Gruppen in den verschiedenen Testsitzungen aufgetragen. Je größer der prozentuale Anteil der HDon an den gesamten Hebeldrücken war, desto

besser war die Anpassung an diese Testanforderung. Mit zunehmender Testdauer waren also eine Abnahme der Hebeldrücke im Dunkeln und damit eine Verbesserung der Diskriminationsleistungen zu erwarten.

Das Null-Niveau für die HDD-Leistung war bei 50% anzusetzen. Das heißt, daß die Tiere bei einer Diskriminationsleistung von 50% in der Dunkelphase doppelt so viele Hebeldrücke ausführen konnten, als in der Hellphase. Also hatten die Tiere bei einer Diskriminationsleistung von 50% nichts gelernt, weil die Dunkelphasen doppelt so lang waren wie die Hellphasen. Alle Ratten hatten bereits während des Vortrainings die erste Möglichkeit zur HDD erhalten.

Bei allen Gruppen nimmt im Laufe der Testsitzungen die HDD ab. Im DRH 2/1 und 4/2 hat die Kontrolle Grenoble B die geringste HDD-Leistung. Vom DRH 2/1 zum DRH 4/2 steigern alle Gruppen ihre Leistung. Im DRH 8/4-Programm sinkt bei Gruppe A, B und C die HDD-Leistung, bei Gruppe D steigt sie weiterhin an.

Die HDD-Leistung der Kontrolle München fällt dann bis zum Ende kontinuierlich ab. Bei der Gruppe C sinkt die HDD-Leistung ab dem DRL 1/8-Programm. Gruppe A und D steigern ihre Diskriminationsleistung nochmals bis zum Programm DRL 1/16 und erreichen ebenfalls im DRL 1/32 ihre geringste Diskriminationsleistung.

Folgende signifikanten Unterschiede wurden gefunden:

- Im DRH 2/1 Abschnitt ist Gruppe B signifikant schlechter als die Gruppen A ($p = 0.016$; U-Test), C ($p = 0.0025$; U-Test) und D ($p = 0.01$; U-Test).
- Im DRH 8/4 Programmabschnitt ist die Gruppe C signifikant schlechter als die Gruppe D ($p = 0.023$; U-Test)
- Im DRL 1/16 Programmabschnitt ist die Gruppe B signifikant besser als die Gruppen C ($p = 0.00034$; U-Test) und D ($p = 0.00067$; U-Test). Außerdem ist die Gruppe A signifikant besser

als die Gruppen C ($p = 0.0041$; U-Test) und D ($p = 0.019$; U-Test).

- Im Programmabschnitt DRL 1/32 ist die Gruppe A signifikant besser als die Gruppe D ($p = 0.028$; U-Test).

4.2. ERGEBNISSE DER ZUSÄTZLICHEN UNTERSUCHUNGEN

4.2.1. ENTWICKLUNG VON KÖRPERLICHEN MERKMALEN UND REFLEXEN

Diese Ergebnisse werden in Tab. 10 zusammengefaßt. Die einzelnen Untersuchungen, die in der Tabelle aufgeführt sind, beziehen sich auf das erstmalige Auftreten bestimmter körperlicher Merkmale und neurologischer Verhaltensreaktionen. Der Tag, an dem das erste und das letzte Tier einer Gruppe die erwartete Leistung zeigten, wurde notiert. Beim Vergleich der Ergebnisse der Kontrollgruppen mit den magnetfeldbelasteten Tieren ließen sich für die unterschiedlichen Entwicklungsparameter keine Abweichungen feststellen.

4.2.2. MOTORIK UND KOORDINATION

- "HANGING" (ABB. 25)

Diese Untersuchung wurde für männliche und weibliche Nachkommen getrennt ausgewertet. Bei den männlichen Ratten zeigt die langzeitexponierte Gruppe A die besten Leistungen (8.81 sec) gefolgt von der kurzzeitexponierten Gruppe C (7.58 sec). Die niedrigsten Leistungen weisen mit geringem Abstand die Kontrollgruppen B und D auf.

Die weiblichen Tiere zeigen im Vergleich zu den männlichen niedrigere Leistungen, wobei die langzeitexponierte Gruppe A mit 3.56 sec die geringste Leistung aufweist. Die kurzzeitexponierte

Gruppe C und die Kontrollgruppen B und D haben annähernd gleiche Leistungen (5.56-5.7sec).

- "ROTAROD"

Wie aus Abb. 23 und 24 ersichtlich ist, sind die Leistungen der Gruppen recht unterschiedlich. Wegen technischer Unzulänglichkeiten im Rotarod war auch die Streuung innerhalb der Gruppen groß. Auf eine statistische Auswertung der Untersuchung mußte deshalb verzichtet werden.

4.2.3. VERHALTENSBEOBSACHTUNGEN

- "HOME CAGE EMERGENCE"

Alle Tiere der 4 Gruppen haben innerhalb von 5 Minuten den Käfig verlassen. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht festgestellt.

- "OPEN FIELD" (TAB. 9; ABB. 26 UND 27)

Bei diesem Test wurden männliche und weibliche Nachkommen getrennt ausgewertet. Bei den weiblichen Ratten zeigen die Kontrolle München D (160) und die kurzzeitexponierte Gruppe C (155) die höchste Aktivität im Überschreiten von Linien. Gruppe A überkreuzte 36 und Gruppe B 43 Linien weniger als Gruppe D. Der Unterschied zwischen den Kontrollgruppen ist signifikant ($p = 0.003$; t-Test).

Beim Aufrichten an der Wand hat Gruppe D (48) eine signifikant geringere Aktivität als die Gruppen A ($p = 0.0014$; t-Test), B ($p = 0.0053$; t-Test) und C ($p = 0.049$; t-Test).

Die Männchen der Gruppe D überschreiten 124, die der Gruppe A 131 Linien in 5 min. Die Gruppen B und C liegen dazwischen. Die Tiere aller Gruppen richten sich 9-11 mal frei auf. Die Ratten der langzeitexponierten Gruppe A erhoben sich 69 mal an der Wand. Gruppe B folgt mit 55 ($p = 0.17$; t-Test), Gruppe D ($p = 0.0058$; t-Test) mit 51 und Gruppe C mit 48 ($p = 0.0028$ t-Test) Erhebungen an der Wand.

Die Werte der Aktivitäten im Bereich Putzen, Kratzen, Urinieren und Defäkation zeigen sowohl bei den männlichen, als auch bei den weiblichen Ratten keine eindeutigen Unterschiede (Tab. 9).

4.2.4. GEWICHTSENTWICKLUNG WÄHREND DER GRAVIDITÄT (ABB. 19; ABB. 20)

Für die statistische Auswertung wurden am Gestationstag 0 Mütter, deren Gewicht um 2 oder mehr Standardabweichungen vom Mittelwert abwich, herausgenommen. In Gruppe B konnte am 15. und 19. GT die Mütter Nr. 13, 16 und am GT 21 die Mutter Nr. 22 aufgrund eines Meßfehlers nicht gewertet werden. In der Gruppe D fehlte bei Mutter Nummer 39 am 15. GT ein Meßwert. Die 3 trächtigen Tiere, welche abortierten, wurden hier nicht berücksichtigt.

Am 0. und am 7. GT liegen die Gewichte sehr nahe beieinander. Am 12. GT liegt die Kontrolle München mit 228.2 g Durchschnittsgewicht an erster Stelle, die zu exponierende Gruppe A mit 226 g an zweiter. Die Gruppen B (223.9 g) und C (223.1 g) folgen. Vom 12.-15. GT steigen die Kurven von Gruppe B und C an, während sie bei der Kontrolle München flacher und bei der exponierten Gruppe A kaum ansteigt.

Am 15. GT haben die Gruppe A mit 230 g den niedrigsten Gruppendurchschnittswert und die Kontrolle München mit durch-

schnittlich 7 g mehr pro Tier den höchsten Wert. Gruppe C (235 g) und Gruppe B (234.5 g) liegen dazwischen.

Am 19. GT liegt Gruppe D (277.5 g) mit Abstand an erster Stelle, gefolgt von der Kontrollgruppe Grenoble mit 14 g weniger Durchschnittsgewicht. An letzter Stelle stehen die exponierten Gruppen A (261.5 g) und C (258.5 g). Alle Werte wurden dem t-Test bzw. dem U-Test unterzogen. Signifikante Unterschiede konnten jedoch nicht festgestellt werden.

In Abb. 20 sind die Gewichtszunahmen der einzelnen Gruppen in den folgenden Zeitabschnitten aufgetragen.

7.GT - 12.GT:

In diesem Zeitraum wurden die Gruppen A, B und C nach Grenoble transportiert (8. GT). Kontrolle München D, die keinem Reisestress unterzogen war, zeigte mit 19.56 g die höchste Gewichtszunahme. An zweiter Stelle liegt Gruppe A mit 15.34 g durchschnittlicher Gewichtszunahme. Gruppe B ($p = 0.028$; U-Test) und Gruppe C ($p = 0.011$; U-Test) unterscheiden sich signifikant von der Kontrolle München D.

12. GT - 15. GT

Gruppe A wurde langzeitexponiert. Die anderen Gruppen dienten während dieses Zeitraums als Kontrollen. In der Gruppe A nahmen 2 Muttertiere vorübergehend ab und die übrigen Tiere dieser Gruppe zeigten nur geringe Zunahmen. Somit betrug die mittlere Körpergewichtszunahme dieser Gruppe mit 3.9 g nur ein Drittel der Gewichtszunahme der übrigen Gruppen. Dieser Unterschied ist signifikant, verglichen mit den Kontrollgruppen B ($p = 0.0025$; t-Test) und D ($p = 0.018$; U-Test).

15. GT - 19. GT

Die Gruppen A, B und C wurden in diesem Zeitraum nach München zurücktransportiert (17. GT). Gruppe C wurde zusätzlich am 16. Tag einstündig exponiert. Die Kontrolle München nahm mit 38.6 g signifikant mehr Gewicht zu als die exponierten Tiere (D/A: $p = 0.016$; t-Test und D/C: $p = 0.0095$; U-Test). Gruppe B lag mit 29.16 g Gewichtszunahme hinter Gruppe A (31.2 g) an vorletzter Stelle. Die kurzzeitexponierte Gruppe C hatte mit 22.97 g die niedrigste Gewichtszunahme.

4.2.5. FUTTERVERBRAUCH DER MÜTTER WÄHREND DER EXPOSITION

In Abb. 18 ist der Gesamtfuttermittelverbrauch in Gramm der langzeitexponierten Gruppe A und der 2 Kontrollgruppen B und D dargestellt. Die Tiere waren vom 12.-15. GT täglich 24 Std. im Expositionskäfig. Auch am 16. GT waren die Tiere von 09.00-17.00 Uhr im Käfig. Die kurzzeitexponierte Gruppe C war nur während der einstündigen Magnetfeldbelastung in der Expositionskapsel und wird deshalb hier nicht aufgeführt. Bei der Kontrolle Grenoble fehlt aufgrund eines technischen Fehlers der Futtermittelverbrauchswert am 16. Tag.

Aus Abb. 18 wird ersichtlich, daß die langzeitexponierte Gruppe A den niedrigsten Futtermittelverbrauch hatte. Der vom 12. auf den 13. Gestationstag gemessene Futtermittelverbrauch der Gruppe A liegt um 25.4 g niedriger als bei Gruppe D, und um 47.9 g niedriger als bei Gruppe B. Am 14. Gestationstag wird bei Gruppe B (280.3 g) und D (282.2 g) annähernd derselbe Futtermittelverbrauch gemessen. Die langzeitexponierte Gruppe A liegt mit 245 g eindeutig darunter.

Vom 14. auf den 15. Gestationstag liegt Gruppe A im Futtermittelverbrauch wieder um 38.3 g niedriger als die Gruppen B, und um

44.2 g niedriger als bei Gruppe D. Der am 16. Tag gemessene Futterverbrauch der Gruppe A (112.7 g) entspricht ca. 1/3 der Menge der Kontrollgruppen B (305.9 g) und D (293.4 g). Der am 16. Gestationstag von 9–17 Uhr gemessene Futterverbrauch sinkt auch bei der Kontrollgruppe München (100.6 g) um ein Drittel. Auch bei der langzeitexponierten Gruppe A sinkt der Futterverbrauch sowohl gegenüber dem vorhergehenden Tag als auch gegenüber dem Futterverbrauch von Gruppe D (100.6 g) um ein Drittel. Gruppe A verbrauchte also in dieser Zeit nur 28.3 g Futter.

4.2.6. WURFERGEBNISSE

Tab. 6a und 6b geben Auskunft über die Größe der Würfe, die Anzahl der Totgeburten, sowie über Mißbildungen und Aufzuchtverluste (geborene Tiere, die erst später gestorben sind).

Die kurzzeitexponierte Gruppe C ist die einzige Versuchsgruppe, in der nicht alle Mütter zur Geburt kamen. Die Mütter Nr. 27, 28 und 29 hatten Gewichtszunahmen bis zum 15. Tag p.c. Am 17. Tag p.c. zeigten sie jedoch bereits deutliche Gewichtsabnahmen (Tab. 7). In dieser Gruppe hatte die Mutter Nr. 25 nur ein einziges Junges.

In der Kontrollgruppe Grenoble war eine Mutter mit weniger als 8 Nachkommen, in der Kontrolle München waren 2 Mütter mit weniger als 8 Nachkommen. Bei der langzeitexponierten Gruppe A überschritt bei allen Müttern die Wurfgröße die Zahl von 9 Nachkommen, so daß eine durchschnittliche Wurfgröße von 12.6 Nachkommen errechnet wurde. Die Wurf durchschnittsgröße der anderen Gruppen lag bei 10 Tieren.

Nach der Wurfreduzierung kam es bei der langzeitexponierten Gruppe A zu Aufzuchtverlusten. Mütter Nr. 2 und 8 fraßen je

eines ihrer Nachkommen. Bei Mutter Nr. 10 wurden 5 Aufzuchtverluste notiert. In der kurzzeitexponierten Gruppe C fraß die Mutter Nr. 23 nach der Wurfreduzierung 3 Nachkommen. In den Kontrollgruppen wurde 4 Aufzuchtverluste in der Gruppe B und 1 Aufzuchtverlust in der Gruppe D notiert.

Lebensschwache Tiere wurden in allen Gruppen mit Ausnahme der kurzzeitexponierten Gruppe C gefunden. Tote Tiere wurden in allen Gruppen gefunden (Tab. 6a und 6b). Die einzige Mißbildung trat in der langzeitexponierten Gruppe A auf (Zahnanomalie).

Das durchschnittliche Wurfgewicht (ohne Totgeburten) war bei der kurzzeitexponierten Gruppe C mit 52.3 g am niedrigsten und mit 62,4 g bei der langzeitexponierten Gruppe A am höchsten. Die Wurfgewichte der Kontrolltiere lagen mit ca. 58 g dazwischen.

Das durchschnittliche Einzelgewicht der Nachkommen war bei den exponierten Gruppen C (5.05 g) und A (5.11 g) signifikant leichter als bei der Kontrollgruppe Grenoble. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag in Gruppe A bei 0.0051% und in Gruppe C bei 0.03 %.

Gruppe D (5.53 g). und Gruppe B (5.6 g) hatten die im Durchschnitt schwersten Neugeborenen.

4.2.7. GEWICHTSENTWICKLUNG DER NACHKOMMEN

- TAG 0 - 21 P.P.

Aus Abb. 21 ist ersichtlich, daß die Wachstumskurven der 4 Gruppen die gleiche Steigung haben. Allerdings liegt die langzeitexponierte Gruppe A vom 1. Tag p.p. bis zum 21. Tag p.p. auf einem niedrigeren Niveau. Die Tiere der Gruppe C zeigen während der gesamten Säugezeit tendentiell niedrigere Körpergewichte als

die Kontrollgruppen. Die langzeitexponierte Gruppe A ist am Tag 1 ($p = 0.036$; t-Test) und am Tag 21 ($p = 0.043$; t-Test) signifikant leichter als Gruppe B. Am Tag 7 ($p = 0.023$; t-Test) und am Tag 14 ($p = 0.044$; t-Test) ist Gruppe A signifikant leichter als Gruppe D.

- WOCHE 4 - 13

Nach dem Absetzen wurden nur noch die Gewichte jener männlichen Nachkommen, die für die operante Konditionierung bestimmt waren, wöchentlich gemessen. Die Wachstumskurven aller 4 Gruppen steigen steil bis zur 9. Woche an, flachen bis zur 12. Woche etwas ab und steigen bis zur 13. Woche erneut steil an.

In der 4. Woche zeigen die Tiere der Gruppe D mit 71.76 g das höchste Durchschnittsgewicht. Damit sind die Tiere der Gruppe D signifikant schwerer als die der Gruppen A ($p = 0.0081$; U-Test), B ($p = 0.013$; t-Test) und C ($p = 0.014$; t-Test).

In der 6. Woche liegt Gruppe A mit 137.32 g an der Spitze. Die Tiere der Gruppe C haben mit 121.93 g die niedrigsten Gewichte. Dieser Wert ist signifikant zu Gruppe A ($p = 0.014$; U-Test). Die langzeitexponierte Gruppe A hat bis zur 8. Woche die schwersten Nachkommen. Die kurzzeitexponierte Gruppe C zeigt bis zur 6. Lebenswoche die geringsten Gewichte (Abb. 22).

4.3. VORVERSUCH

In Abb. 11 sind die Zunahmen während der Gravidität, in Abhängigkeit vom Gestationstag (± 1) im Expo- und im Etagenkäfig aufgetragen. Sie wurden mit einer historischen Kontrollgruppe (Oberwallner 1984), in der die Tiere einzeln gehalten wurden, verglichen.

Alle 3 Gruppen zeigen Gewichtsentwicklungen, die aufgrund verschiedener Ausgangsgewichte auf unterschiedlichem Niveau, jedoch nahezu parallel verlaufen. Zwischen dem 7.GT und dem 14.GT verläuft die Kurve der Kontrollgruppe etwas flacher als die der Testgruppen.

In der Gruppe mit Etagenhaltung und in der Kontrollgruppe resorbierte jeweils eine Mutter, und bei den 11 Tieren, die im Expokäfig gehalten wurden, 2 Mütter. Die Wurfgröße betrug bei der Etagenhaltung durchschnittlich 9 Nachkommen, bei der Expokäfighaltung 10,8 Jungtiere und bei der Kontrolle 11, was der Norm entspricht (v. Gulden et al. 1975).

Bei der Etagenhaltung wurden 1 Totgeburt und 8 Aufzuchtverluste, bei der Expokäfighaltung 2 Totgeburten und 2 Aufzuchtverluste notiert. Weder in der Etagenhaltung noch in der Expokäfighaltung konnten auffällige Verhaltensweisen der Tiere beobachtet werden.

Damit kann angenommen werden, daß die Haltungsbedingungen in den von uns konzipierten Expositionskäfigen keine teratogenen Einflüsse hatten.

5. DISKUSSION

Hier sollen vorwiegend die Ergebnisse der operanten Konditionierung, des "Open field" Tests und die Gewichtsentwicklung der Nachkommen behandelt werden.

Die Ergebnisse der Mütter (Gewichtsentwicklung während der Gravidität, Wurfergebnisse und Futterverbrauch) werden nur in Bezug auf die Gewichtsentwicklung der Nachkommen diskutiert werden. Eine eingehendere Besprechung soll einer späteren Dissertation (Blab, in Vorbereitung) vorbehalten bleiben.

5.1. PROBLEMATIK DER VERSUCHSANORDNUNG UND DURCHFÜHRUNG

In der vorliegenden Arbeit sollten teratologische Effekte eines hohen statischen Magnetfeldes untersucht werden. Dies geschah hauptsächlich im Rahmen von Verhaltensuntersuchungen, denen sich einige Zusatzuntersuchungen anschlossen. In den Versuchen mit operanter Konditionierung konnten keine Unterschiede in der Lernleistung festgestellt werden. In den zusätzlichen Untersuchungen ergab sich jedoch ein abweichendes Bild. Die Nachkommen der langzeitexponierten Gruppe A zeigten ein verlangsamtes Wachstum. Zusätzlich fanden sich bei den langzeitexponierten Müttern sowohl eine geringere Gewichtszunahme als auch eine reduzierte Futteraufnahme während der Exposition. Bei den Müttern der kurzzeitexponierten Gruppe C konnte eine erhöhte Abortrate festgestellt werden.

Es galt zu klären, ob diese Effekte auf eine Wirkung des Magnetfeldes zurückzuführen waren, oder ob sie durch andere, im

Verlauf der Versuchsdurchführung entstandene Probleme und Belastungen verursacht wurden.

Da in der NMR-In-Vivo-Spektroskopie zukünftig Flußdichten von bis zu 6 Tesla eingesetzt werden sollen und Untersuchungen von Magnetfeldeffekten niedriger Dosis bereits existieren, sollte am oberen Ende einer Belastungsskala mit hohen Feldstärken angesetzt werden. Hierzu bot sich die Gelegenheit, den Hybridmagneten in Grenoble, der 10 Tesla liefert, zu benutzen.

Diesem Magnetfeld wurden die Tiere der Gruppe A vom 12.-16. Gestationstag je 8 Stunden und die der Gruppe C am 16. Gestationstag eine Stunde ausgesetzt. Aufgrund organisatorischer (Transport der Tiere; Vorbereitung der Exposition), technischer (Überhitzungsgefahr des Magneten; hohe Stromkosten) und embryologischer (Gehirnentwicklung bei der Ratte beginnt ab dem 8. Gestationstag) Gegebenheiten konnten die langzeitexponierten Tiere nur vom 12.-16. Gestationstag dem Magnetfeld ausgesetzt werden.

Wegen des gegebenen Magnetvolumens mußten die Tiere in einer, sonst unüblichen, Gruppenhaltung aufgestellt werden. Geplant war, Gruppe A über einen möglichst langen Zeitraum mit einer magnetischen Flußdichte von 10 Tesla zu belasten. Identisch wie Gruppe A sollte die Kontrollgruppe D behandelt werden. Da der Hauptversuch in Grenoble stattfand, mußten die Tiere dem Streßfaktor eines Transportes ausgesetzt werden. Um eine Verwechslung mit einer transportbedingten Wirkung zu vermeiden, wurde die zweite Kontrollgruppe B eingesetzt, die sowohl die Gruppenhaltung als auch den Transportstreß mit den Expositionsgruppen teilte.

Gruppe A, B und D wurden während der gesamten Expositionszeit in der Expositions kapsel gehalten und identisch behandelt. Zusätzlich wurde der Entschluß gefaßt, noch eine weitere Gruppe für eine Stunde zu exponieren, was in etwa der Belastungsdauer des Menschen in der NMR- Tomographie entspricht. Für diese kurzzeitexponierte Gruppe C war keine Expositions kapsel mehr vorhanden. Die Tiere dieser Gruppe wurden deshalb bis zum Zeitpunkt der Exposition in 3er- und 4er-Gruppierungen in Makrolonkäfigen gehalten. Es existierte keine direkt vergleichbare Kontrollgruppe, da Gruppe C nicht Bestandteil des eigentlichen Versuchs sein sollte. Sie diente, als Ergänzungsgruppe nur dazu, einen ersten Überblick über Kurzzeitexpositionen für zukünftige Untersuchungen zu gewinnen.

Bei dieser Gruppe kamen also weitere Streßfaktoren (Gruppenhaltung; Kurzzeitstreß ohne Adaptionsmöglichkeit; Endphase der Gravidität) zur Wirkung. Die Ergebnisse der Gruppe C sind trotzdem in dieser Arbeit zur Veranschaulichung der Problematik aufgeführt. Sie sollen auf mögliche Magneteffekte hinweisen und damit Hilfen für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet darstellen.

Gewichtskontrollen erfolgten nicht öfters als einmal in der Woche, um im Hinblick auf die späteren Verhaltensuntersuchungen die Aufzucht der Jungtiere so wenig wie möglich zu stören.

5.2. OPERANTE KONDITIONIERUNG

Die Ergebnisse der operanten Konditionierung lassen sich, wie folgt, zusammenfassen:

- Die exponierten Gruppen und die Kontrollgruppen zeigten weder in ihren Lernleistungen und Hebeldruckaktivitäten noch in der Hell- Dunkeldiskrimination deutliche Unter-

schiede. Bei keiner der Gruppen war also über mehrere der durchgeführten Teststufen hinweg eine signifikante oder tendentiell bessere bzw. schlechtere Leistung festzustellen.

- Auch in der Anpassungsfähigkeit der Gruppen an die im wöchentlichen Abstand veränderten Lernanforderungen konnten keine Unterschiede festgestellt werden.
- Einzelne Lernprogrammstufen (Abb. 12-17) führten zwar zu signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Diese Unterschiede sind jedoch widersprüchlich, da die Gruppen unterschiedlichste Plätze belegten. Somit können daraus keine Rückschlüsse auf Magnetfeldeffekte gezogen werden.
- Die signifikanten Unterschiede in den einzelnen Lernschritten traten außerdem nie gleichzeitig zu beiden Kontrollgruppen auf. Statistisch nachweisbare Unterschiede in einzelnen Parametern traten darüberhinaus auch zwischen den beiden Kontrollgruppen auf.

Bei der Beurteilung muß bedacht werden, daß die besseren Leistungen der Gruppe C im DRH 2/1-Programm und die geringeren Leistungen der Gruppe B im DRH 8/4-Programm, aufgrund einer ungleichen Ausgangssituation gegenüber den anderen Gruppen, eigentlich nicht gewertet werden dürften. Gruppe C mußte das DRH 2/1-Programm wiederholen. Ebenso mußte Gruppe B wegen eines technischen Fehlers eine Testnacht wiederholen. Dies könnte z.B. die Nulleistung der 3 Tiere dieser Gruppe mitbedingt haben, denn die Tiere erhielten während einer ganzen Testnacht keine Bestärkung und waren somit in ihrer Motivation beeinträchtigt. Aber auch die Annahme einer schlechteren Leistung der Gruppe C im DRH 2/1-Programm und einer besseren Leistung der Gruppe B im DRH 8/4-Programm würde die Ergebnisse nicht verändern.

Insgesamt kann also gesagt werden, daß eine pränatale Exposition mit einem statischen Magnetfeld von 10 T, entweder über längere Zeit (12.-16. GT) oder einstündig (16. Gestationstag) appliziert, keine meßbaren Auswirkungen auf das spätere Lernverhalten der Nachkommen hat.

Bisher wurden experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Magnetfeldern auf biologische Vorgänge vor allem in niedrigeren Bereichen bis zu 1 T durchgeführt. Verhaltensuntersuchungen erfolgten an adulten Tieren während oder kurz nach einer Magnetfeldexposition. Systematische Verhaltensstudien nach pränataler Magnetfeldbelastung wurden bislang nicht veröffentlicht.

Bornhausen und Matthes (1986) untersuchten adulte, männliche Ratten, die 3 Std. in einem homogenen statischen Magnetfeld von 1 T exponiert worden waren. Die Autoren konnten keine unterschiedlichen Lernleistungen (DRH 2/1; DRH 4/2; DRL 1/8) zu Kontrolltieren feststellen. In meiner Arbeit wurden zusätzlich weitere Stufen des DRL-Tests (DRL 1/16; DRL 1/32) eingesetzt. Eventuelle Defizite, die erst nach schwierigeren Testschritten auftreten, konnten aber nicht gefunden werden.

Auch Davis et al. (1984) führten Verhaltenstests auf der Basis "Passive avoidance" (Lernen durch Vermeidung) durch. Adulte Mäuse wurden bereits vor der Magnetfeldexposition trainiert und danach 72 Std. in einem homogenen, statischen Magnetfeld von 1.5 T getestet. Sowohl die Kontrolltiere als auch die exponierten Tiere erbrachten dieselben Leistungen.

Zu entgegengesetzten Ergebnissen kamen Laforge et al. (1978). Die Autoren testeten die Lernfähigkeit (DRL 1/5 und 1/10) von adulten Ratten. Die Tiere wurden 20 Tage ununterbrochen mit einem vertikalen Magnetfeld von 2800 Oe. belastet. Zuvor wurden die Tiere in dem ausgeschalteten Magnetfeld 14 Tage lang gehal-

ten und getestet. Nach dem Einschalten des Magnetfeldes konnten unterschiedliche Aktivitäten und Lernleistungen der Tiere festgestellt werden, was allerdings im Sinne eines allgemeinen Stressadaptationssyndroms gedeutet wurde. Die Leistungen stiegen nach Art einer "Alarmreaktion" an und fielen dann in einer Gegenreaktion wieder ab. In einer Resistenzphase pendelten sich die Leistungen erst nach groben Schwankungen wieder ein.

Zimmermann und Hentschel (1987) fanden ebenfalls Verhaltensänderungen in einem statischen Magnetfeld von 3.5 T. Die Autoren stellten eine reversibel verminderte Aktivität des Paarungsverhaltens bei Mäusen fest. Eine biologische bzw. physiologische Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden.

All diese Verhaltensuntersuchungen erfolgten während oder nach einer Magnetfeldbelastung von adulten Tieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen daher noch im Vergleich zu Untersuchungen diskutiert werden, in denen operante Lerntests an Labornagern nach pränatal verabreichten niedrigen Dosen ionisierender Strahlen unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt wurden.

In den Untersuchungen von Klug (1986) z. B. konnten Wistar-Ratten, die am 16. Tag p.c. mit einer Dosis von 0.9 Gy, bei einer Dosisleistung von 1 Gy/min oder 0.01 Gy/min, bestrahlt worden waren, schneller konditioniert werden. Sie erreichten ein signifikant höheres Leistungsniveau in den DRH- Testsitzungen als Tiere, die mit 0.6 Gy bestrahlt worden waren bzw. nicht bestrahlte Kontrolltiere.

Mattern (1985) dagegen stellte signifikante Leistungsdefizite bei einer erhöhten Hebeldruckaktivität an bestrahlten Wurfgeschwistern fest. Er verglich dabei die Nachkommen eines Wurfs untereinander, wobei die Föten aus nur einem Uterushorn am 11. Tag p.c. mit 0.6 Gy (1.05 Gy/min) bestrahlt worden waren.

Anderen Autoren gelang es nicht, durch pränatale Bestrahlungen mit Dosen kleiner 1 Gy das Lernverhalten zu beeinflussen (Oberwallner 1984; Maiershofer 1985; Seltz 1986).

Daraus ist ersichtlich, daß Dosisbereiche angenommen werden müssen, innerhalb derer erfaßbare Verhaltensänderungen nicht mehr beobachtet werden können. Trotz der vorliegenden negativen Untersuchungsergebnisse mit Feldstärken von 10 T kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei noch höheren Dosen oder unterschiedlichen Expositionsbedingungen Lernleistungsdefizite gefunden werden. Allerdings erscheint diese Möglichkeit nur von geringer praktischer Bedeutung, da derartig hohe Dosen auch zukünftig nicht in der Kernspintomographie eingesetzt werden dürften.

Für weitere Untersuchungen sollte die Langzeitbelastung über die gesamte Gravidität ausgedehnt werden. Außerdem sollten Kurzzeitexpositionen, die einer einmaligen NMR-Exposition des Menschen am ehesten entsprechen, an unterschiedlichen Gestations-tagen durchgeführt werden, da die ZNS-Entwicklung bei Labornagern bereits in der frühen Organbildungsphase (8. Tag p.c.) beginnt. Von diesem Zeitpunkt an scheint eine Empfindlichkeit für exogene Noxen gegeben, die sich postnatal in Verhaltensveränderungen äußern könnten (s. 2.3.).

5.3. "OPEN FIELD"

Das Verhalten im "Open field" wurde an Wurfgeschwistern untersucht. Es konnten keine Aktivitätsunterschiede zwischen exponierten Tieren und Kontrolltieren nachgewiesen werden.

Zu gleichen Ergebnissen kamen Davis et al. (1984). Die Autoren untersuchten die Aktivität von Mäusen in einem "Quadrant-crossing" Test kurz nach der Belastung mit einem statischen Magnet-

feld von 1.5 T. Für diesen Test benutzt man einen Käfig, dessen Bodenfläche in 4 Quadrate unterteilt ist. Mit Hilfe von Sensoren im Käfigboden können die Bewegungen der Tiere aufgezeichnet werden.

Im Gegensatz dazu zeigten Ratten, die im "Open field" in einem schwachen elektromagnetischen Feld von 50 Hz beobachtet wurden während der Hellphase eine um 40 % höhere Spontanaktivität. In der Dunkelfase war kein signifikanter Unterschied zu den Kontrolltieren festzustellen (Rudolph 1985). Bioeffekte, die durch Wechselfelder hervorgerufen werden, müssen jedoch nicht im statischem Magnetfeld auftreten.

In unserem Fall sollten jedoch teratogene Effekte von hohen statischen Magnetfeldern untersucht werden. Da in der Literatur keine Untersuchungen im "Open field" nach einer Magnetfeldbelastung in utero existieren, sollen unsere Ergebnisse noch mit den Auswirkungen ionisierender Strahlung verglichen werden.

Nach einer Bestrahlung von Ratten in utero (14. oder 15. Tag p.c., 0.96, 1.92 oder 2.88 Gy) kam es z. B. zu einer deutlichen Erhöhung der Spontanaktivität (Furchtgott und Echols 1958). 1963 machte Furchtgott erneut die gleichen Beobachtungen, als er Ratten, wieder am 14. Tag p.c., mit 1.44 Gy bestrahlte.

5.4. GEWICHTSENTWICKLUNG DER NACHKOMMEN

Das mittlere Geburtsgewicht der exponierten Tiere war niedriger als das der beiden Kontrollgruppen (Tab. 6a und 6b). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nur zur Kontrollgruppe Grenoble.

Die langzeitexponierte Gruppe A zeigte bis zur 3. Lebenswoche die geringsten mittleren Einzeltiergewichte. Auch diese Werte

unterschieden sich signifikant von denen der Kontrolltiere. Allerdings trat der signifikante Unterschied nie zu beiden Kontrollgruppen gleichzeitig auf (Abb. 21).

Die Tiere der Gruppe C verzeichneten bis zur 6. Lebenswoche tendenziell niedrigere Gewichte als die Kontrolltiere.

Obwohl alle Neugeborenenengewichte innerhalb des physiologischen Bereichs von 4–6 g (v. der Gulden et al. 1975) lagen, waren die Geburtsgewichte der exponierten Nachkommen um ca. 10% niedriger als die der Kontrolltiere. Dieser Unterschied blieb bis zum Absetztermin bestehen.

Die Absetzgewichte der Kontrollgruppen B (41.45 g) und D (41.84 g) lagen knapp über dem physiologischen Bereich von 40–50 g (v. der Gulden et al. 1975), während die exponierten Gruppen A (38.66 g) und C (39.98 g) das zu erwartende Gewicht nicht erreichten. Der Wert der langzeitexponierten Gruppe A war im Vergleich zur Kontrollgruppe B um 6 % -signifikant- vermindert. In der 4. Lebenswoche hatte die langzeitexponierte Gruppe A die Kontrollgruppen allerdings aufgeholt. Somit scheint es sich um ein kompensierbares Wachstumsdefizit zu handeln.

Bei der kurzzeitexponierten Gruppe C traten im Vergleich zur langzeitexponierten Gruppe A geringfügigere Gewichtsdefizite zu den Kontrollgruppen auf. Da die Tiere alle gleich behandelt wurden, kann neben unbekannten Faktoren ein Magnetfeldeffekt als Ursache dafür in Frage kommen. Es gibt 2 Erklärungen für die geringeren Gewichte:

- Einwirkung des Magnetfeldes auf das Muttertier
- Einwirkung des Magnetfeldes auf die Embryogenese

Nach Hagemann (1960) ist das Geburtsgewicht der Jungtiere abhängig von Geschlecht und Wurfgröße. Zusätzlich sind Alter und

Kondition der Mütter von Bedeutung. Da das Geschlechtsverhältnis ca. 1:1 betrug und die Muttertiere gleich alt waren, können als Ursachen für das geringere Geburtsgewicht die Wurfgröße und die Kondition der Mütter in Frage kommen. Die Wurfgröße war bei der Gruppe A zwar um durchschnittlich 2 Nachkommen größer, die Einzeltiergewichte waren aber auch im Vergleich zu gleich großen Würfen aus den Kontrollgruppen niedriger (Tab. 6a und 6b). Somit bietet sich als wahrscheinlichste Ursache der Verminderung des Geburtsgewichtes magnetfeldexponierter Nachkommen die Beeinträchtigung der Kondition der Mütter an.

Dafür spricht, daß Gewichtszunahmen und Futteraufnahmen der Muttertiere, während der Magnetfeldexposition verringert waren (Abb. 18 und 20). Zusätzlich weisen die 4 in der kurzzeitexponierten Gruppe C (Tab. 7) im Zeitraum um die Magnetfeldexposition aufgetretenen Aborte auf einen mit der Exposition zusammenhängenden Effekt hin. Wird das Magnetfeld in diesem Sinne als Stressor angesehen (Laforge et al. 1978), bleibt zu berücksichtigen, daß in der kurzzeitexponierten Gruppe mehrere Streßfaktoren für die Aborte verantwortlich sein können. Die Tiere wurden in einem fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadium innerhalb kürzerer Zeit als die anderen Ratten mit Gruppenhaltung, einem ungewohnten Käfig und einer zusätzlichen Wägung konfrontiert. Gruppe A war demgegenüber durch ihre Langzeitexposition dem Streß über längere Zeit ausgesetzt und konnte sich somit im Gegensatz zur kurzzeitexponierten Gruppe besser adaptieren.

Das Milchleistungsvermögen der Mütter könnte ebenfalls eingeschränkt gewesen sein. Es wurde nicht überprüft, da dies zeitweise eine Trennung von Jungtieren und Müttern erforderlich gemacht hätte, was sich wiederum schwerwiegend auf die Entwicklung und das Verhalten der Tiere ausgewirkt hätte.

Neben der Beeinträchtigung der Kondition der Mütter kann auch ein direkter Einfluß auf die Embryogenese bzw. Fetogenese stattgefunden haben. Als Erklärung hierfür könnte man an eine Beeinflussung der Zellteilung während der Magnetfeldexposition denken, die, wie oben erwähnt, in der 4. Lebenswoche kompensiert wurde.

In diesem Zusammenhang führte auch J.M. Barnothy (1963) Wachstumsverzögerungen bei Mäusen auf magnetfeldinduzierte, verlangsamte Zellteilungsvorgänge zurück, nachdem die Tiere in einem Magnetfeld niedriger Stärke belastet worden waren.

Delgado et al. (1982) exponierten Hühnereier 48 Stunden in einem Wechselfeld niedriger Frequenz mit Dosen, die geringer als die des Erdmagnetfeldes waren (0.12, 1.2, und 12 uT). Die Autoren stellten eine Beeinträchtigung der Embryogenese und der Gehirnentwicklung fest.

Im Gegensatz dazu stehen die neueren Untersuchungen von Zimmermann und Hentschel (1987), Konermann und Mönig (1986) sowie Osbakken et al. (1986). Diese Autoren konnten in statischen Magnetfeldern bis 3 T keine Wachstumsretardierungen feststellen (s. 2.4.1.). Jedoch gibt es bisher noch keine Angaben bzw. Annahmen über den Verlauf von Dosiswirkungskurven bei Magnetfeldern.

Auswirkungen des Reisestresses auf die Gewichtsentwicklung der Nachkommen sind unwahrscheinlich, da weder signifikante noch tendentielle Unterschiede zwischen den beiden Kontrollgruppen bestehen (s. Abb. 21).

Ob die geringeren Gewichtszunahmen der exponierten Nachkommen somit durch gestörte Embryogenese, durch geringere Gewichtszunahmen der Mütter oder durch beide Faktoren verursacht wurden,

konnte hier nicht geklärt werden. Ein Magnetfeldeffekt ist jedoch als Ursache für die Wachstumsverzögerung nicht auszuschließen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Prüfung der Unbedenklichkeit von Kernspintomographie-Untersuchungen, insbesondere während der Gravidität, wurde der Einfluß hoher statischer Magnetfelder nach Applikation in utero auf die operante Lernfähigkeit von Ratten untersucht.

Dazu wurden Ratten vom 12.-16. Trächtigkeitstag jeweils 8 Stunden täglich in einem homogenen, statischen Magnetfeld von 10 T exponiert. Eine weitere Gruppe wurde am 16. Trächtigkeitstag einstündig ebenfalls einem Magnetfeld von 10 T ausgesetzt. Diese Magnetfeldexposition erfolgte im Hochfeld-Magnetlabor in Grenoble. Als Kontrolle dienten 2 Gruppen, die in identischen Expositionskäfigen scheinexponiert wurden. Eine dieser Kontrollgruppen verblieb in München-Neuherberg, um einen Transport-bedingten Streß erkennen zu können.

Die männlichen Nachkommen jeder Gruppe wurden codiert und im Rahmen eines Blindversuchs mit standardisierten Verhaltenstests aus dem Bereich der operanten Konditionierung in Skinner'schen Testkäfigen untersucht. Die Versuchstiere wurden während 6 nächtlicher Testsitzungen in 2 unterschiedlichen Testprogrammen mit 3 allmählich ansteigenden Lernanforderungsstufen konfrontiert:

1. "Differential Reinforcement of High Rate" (DRH)
(DRH 2/1, 4/2 und 8/4)
2. "Differential Reinforcement of Low Rate" (DRL)
(DRL 1/8, 1/16 und 1/32)

Um den Umfang dieser Arbeit einzuschränken, wurden zur Berechnung der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen vornehmlich die Endergebnisse der Testsitzungen berücksichtigt. Eine eingehendere Analyse der während der nächtlichen Sitzungen

auftretenden Zwischenwerte soll einer späteren Veröffentlichung vorbehalten werden.

Verhaltensuntersuchungen der weiblichen Wurfgeschwister erfolgten am Institut für Toxikologie, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich.

An den juvenilen, weiblichen und männlichen Wurfgeschwistern wurde die Ausbildung von körperlichen Merkmalen und von Reflexen bestimmt. Im Erwachsenenalter wurden diese Tiere zusätzlich im "Open Field" und mit dem "Rotarod"-Gerät getestet. Alle Untersuchungen wurden von wöchentlichen Gewichtsüberwachungen begleitet. Entwicklungsparameter und Aktivität der einzelnen Gruppen waren nicht unterschiedlich.

Auffällig war ein verlangsamtes Wachstum bei den Nachkommen der langzeitexponierten Gruppe A vom 1.-21. Tag p.p. Dies steht in Einklang mit der signifikant verringerten Gewichtszunahme der entsprechenden Muttertiere während der Exposition. Ob das Magnetfeld selbst, die geringere Futteraufnahme oder andere Faktoren dafür verantwortlich sind, konnte hier nicht geklärt werden.

In der kurzzeitexponierten Gruppe (16. Tag p.c.) abortierten 4 trächtige Tiere zwischen den Trächtigkeitstagen 15 und 17. Neben einem nicht auszuschließenden Magnetfeldeffekt ist hier die zeitliche Summierung mehrerer Streßfaktoren in Betracht zu ziehen. Diese Tiere wurden in einem fortgeschrittenen Trächtigkeitsstadium, innerhalb kürzerer Zeit als bei den anderen Gruppen mit der Gruppenhaltung, einem ungewohnten Käfig und einer zusätzlichen Wägung konfrontiert. In zukünftigen Untersuchungen sollte daher der Einfluß solcher störender Faktoren weiter vermindert werden.

Die Auswertung der quantitativen Versuchsdaten ergab bei den in utero exponierten männlichen und weiblichen Wurfgeschwistern keine signifikanten oder tendentiellen Änderungen der operanten Lernfähigkeit in Skinner'schen Testkäfigen. Entwicklungsparameter und Aktivität waren unauffällig.

In zwei voneinander unabhängigen Testansätzen konnten somit keine eindeutigen Hinweise für Verhaltensänderungen nach pränataler Exposition in einem statischen Magnetfeld von 10 Tesla gefunden werden.

SUMMARY

Conditioned instrumental behavior of rats after prenatal exposure with high-intensity static magnetic fields

To evaluate the risk of a prenatal exposure to nuclear magnetic resonance imaging examinations, the influence of a high-intensity static magnetic field was examined in rats by operant behavior tests.

The rats were exposed to 10 Tesla at gestational days 12 through 16 for 8 hours a day at Grenoble, France. Another group of pregnant rats were exposed to the 10 Tesla magnetic field for one hour only at the 16th day of pregnancy.

Two additional groups served as controls. Both were kept in identical containers, one at Grenoble the other at München-Neuherberg, to assess additional travel stress during transportation.

The coded male offspring of each group was confronted with standardized operant conditioning tests in a computer-assisted battery of 10 simultaneously operating test chambers.

The operant behavior performance of the animals was tested in 6 nocturnal sessions by the two schedules of reinforcement DRH and DRL with gradually increasing learning demands:

1. "Differential Reinforcement of High Rate" (DRH)
(DRH 2/1, 4/2, and 8/4)
2. "Differential Reinforcement of Low Rate" (DRL)
(DRL 1/8, 1/16, and 1/32)

Female offspring groups were tested at the Institute of Toxicology, Eidgenössische Technische Hochschule, Zürich, for behavioral performance deficits in an automated, computer-controlled residential maze.

The evaluation of the differences between the various groups was carried out mainly on the basis of the final results of the test sessions. A closer calculation of the intermediate values observed during the nocturnal test sessions will be reserved for a later publication.

The development of "landmarks" and reflexes of the juvenile female and male litter was examined. Furthermore, the activity and motility of adult animals was examined with the help of an Open Field and a Rotarod. All the examinations were accompanied by weight checks every week.

The offspring of the longterm exposed group showed a retarded growth rate from day 0-21 p.p. which corresponds to the significantly reduced weight gain of the dams during the period of exposure. The tests do not help to define whether the decreased food consumption or the influence of magnetic field itself or other unrecognized influences are responsible for this slow-down of the growth rate.

Three pregnant rats of the short-term-exposure group had abortions during gestational days 15 to 17. Besides the potential influence of the magnetic field, which cannot be excluded, the following simultaneously existing stressing agents also could have played a role in this case: The animals were put together for the first time in a group at an advanced stage of pregnancy. Furthermore, they got less time to get used to the group situation and the exposure chamber than the animals of the other groups. Concluding from this, one should aim to reduce further the influence of these factors in future experiments.

The evaluation of the prenatal exposure test data provided neither significant nor dispositional results concerning the operant behavior performance, residential maze, activity and parameters of development.

No clear indications of behavioral changes after prenatal exposure to a static magnetic field of 10 Tesla were found in two mutually independent test situations.



Abb. 1: Expositionskapsel mit 4 Etagen, verbunden durch Schlupflöcher, für den Hauptversuch.

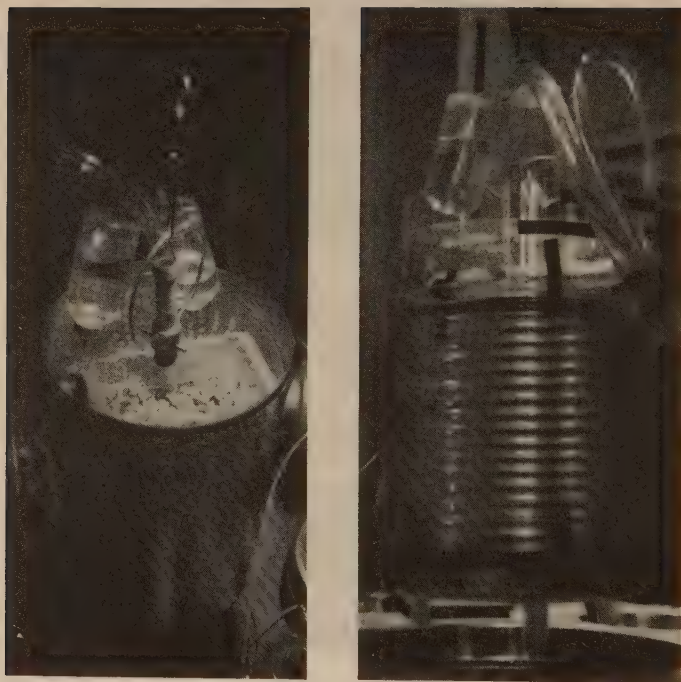


Abb. 2: Expositionskapseln mit Material zur
Temperaturregulation. Scheinexposition rechts;
Magnetfelddexposition links.

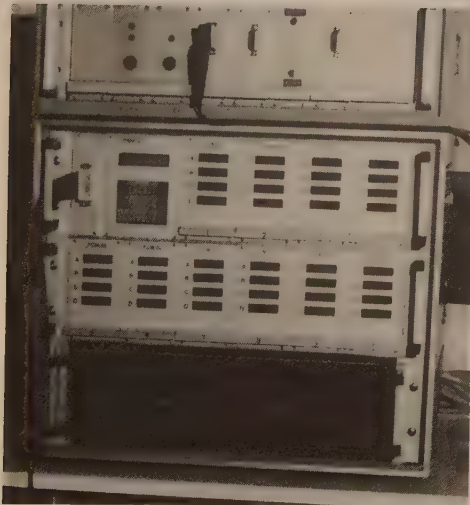


Abb. 3: Versuchsanordnung zur operanten Konditionierung in Skinner-Boxen (oben) und Steuerungsanlage (unten).

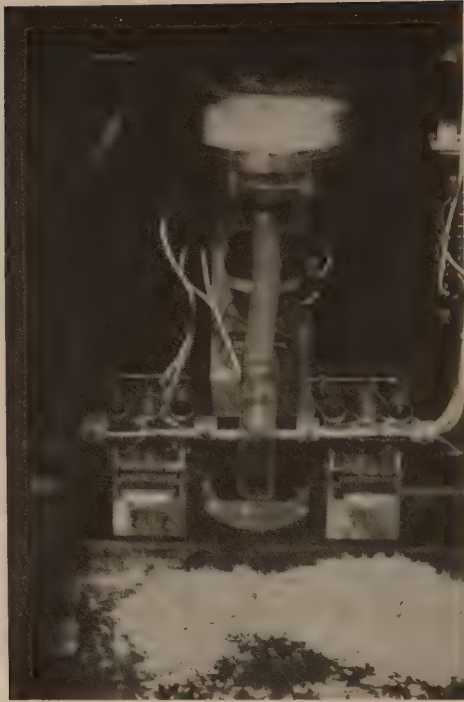


Abb. 4: Frontplatte der Testkäfige ("Intelligence-panel") mit Futterautomat, zwei Hebeln, Futterschale, Signallämpchen, Trinkwassernippel und Anschlußstecker aus der Sicht des Tieres.



Abb. 5: "Pinna detachment": Aufstellen der Ohrmuschel;
links positiv bei einer 3 Tage alten Ratte; rechts
negativ bei einer 1 Tag alten Ratte.



Abb. 6: "Tail hang": Ein 2 Tage altes Tier hebt den Kopf,
deutlich gemacht durch Faltenbildung im
Rückenbereich.



Abb. 7: "Open field" Aktivitätsbestimmung bei adulten Ratten.



Abb. 8: Etagenkäfig (Vorversuch).

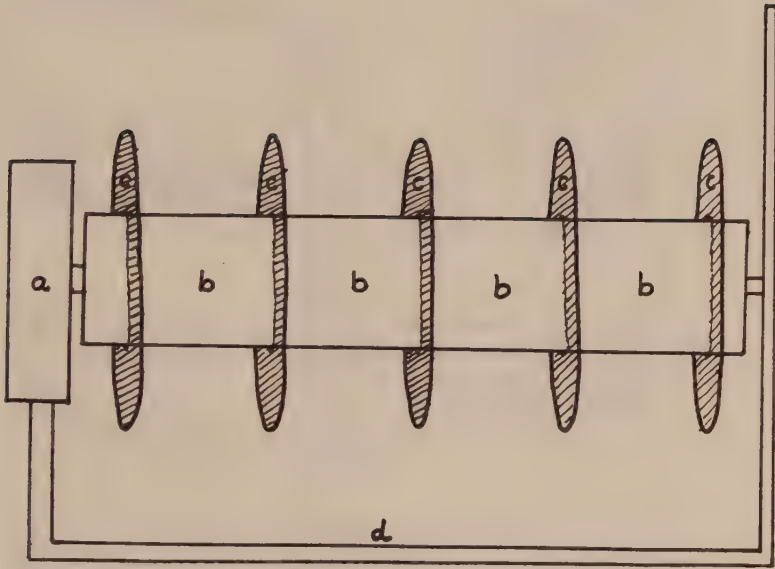


Abb. 9: "Rotorod": Bestimmung der Motorik und Koordination

- a= Elektromotor
- b= Laufrolle mit 4 Abteilungen für je ein Tier
- c= Plexiglesscheiben
- d= Bodenplatte

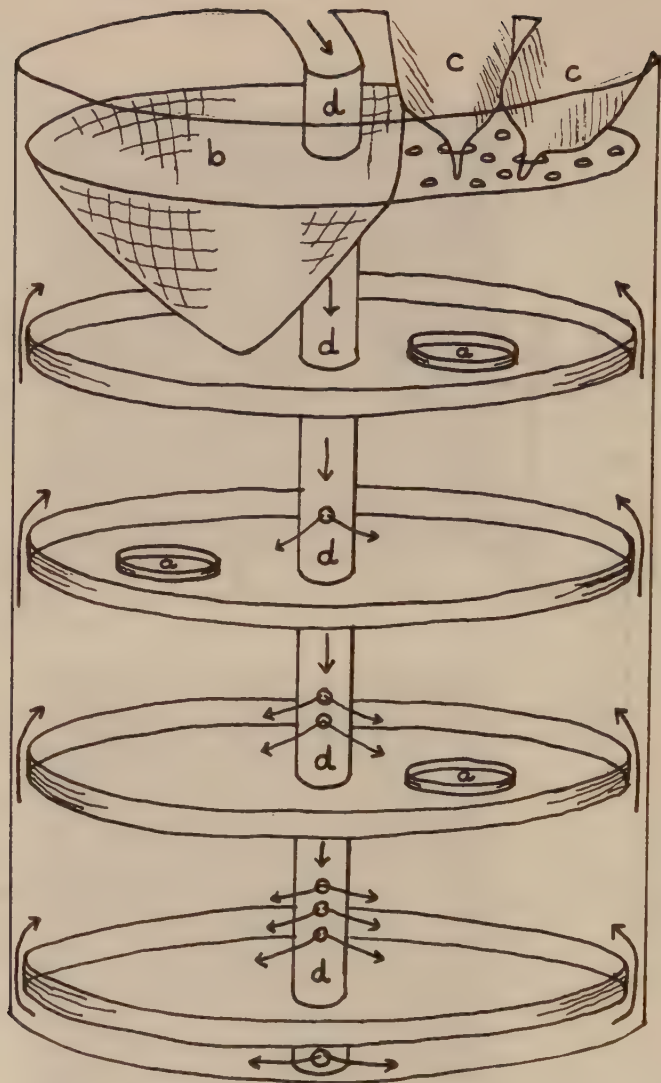


Abb. 10: Konstruktionszeichnung der Expositionskapsel

Etagen mit versetzten Schlupflüchern (a),
Futterraufe (b), 2 Wasserflaschen (c) und Zentralrohr
(d) für die Luftversorgung
(Pfeile= Weg der Belüftung).

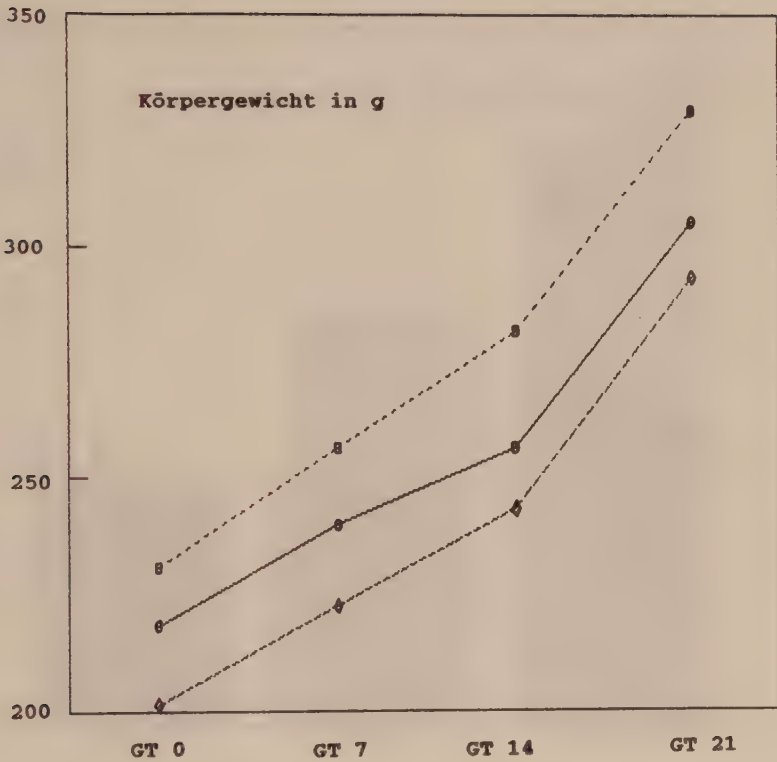


Abb. 11: Durchschnittliche Gewichte der graviden Mütter aus dem Vorversuch zu den verschiedenen Gestationstagen (GT.)

◇ n = 9; Expokäfighaltung

○ n = 7; Einzelhaltung (historische Kontrolle)

□ n = 8; Etagehaltung

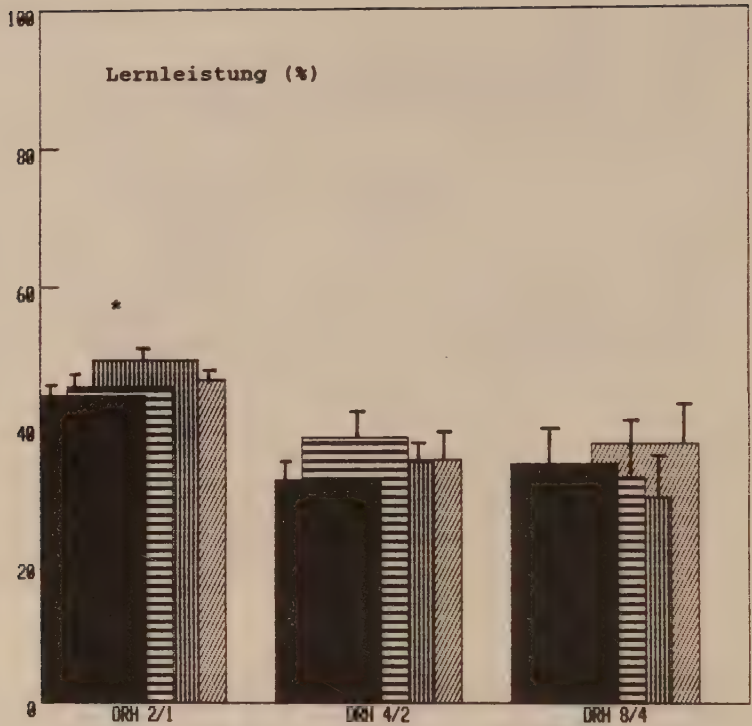


Abb. 12: Durchschnittliche Lernleistungen je Gruppe während der DRH-Sitzungen, ($T = SE$)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

* A/C: $p = 0,037$ (t-Test)

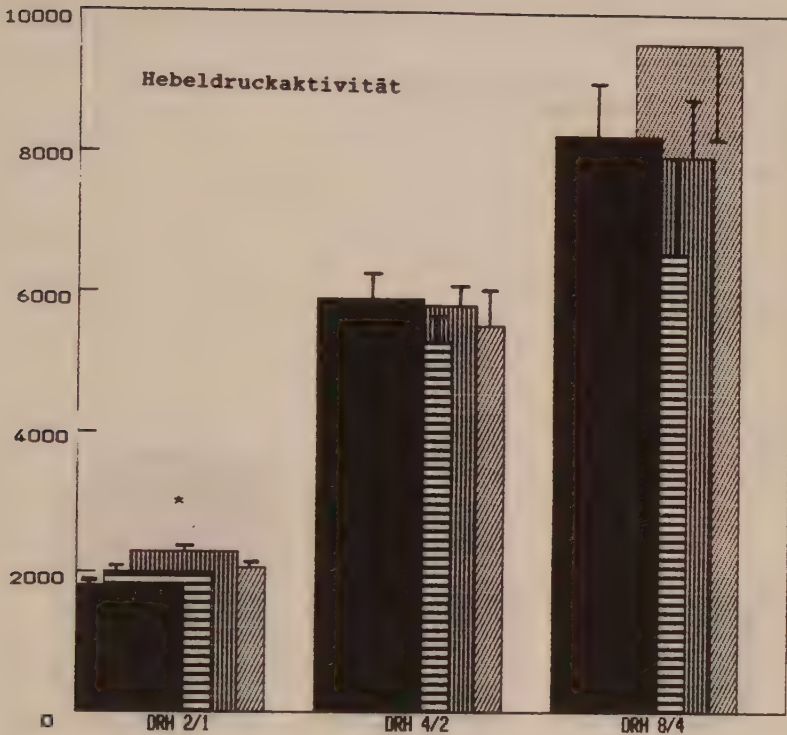


Abb. 13: Durchschnittliche Hebeldruckaktivität je Gruppe während der DRH-Sitzungen ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

* A/C: $p = 0,00003$ (t-Test)
 A/D: $p = 0,024$ (t-Test)
 C/D: $p = 0,025$ (t-Test)
 C/B: $p = 0,0081$ (U-Test)

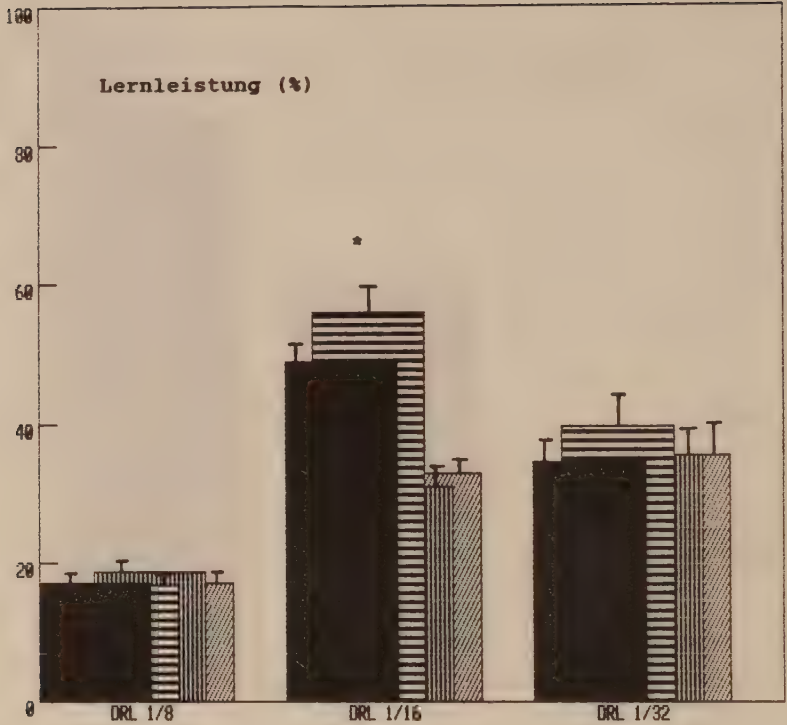


Abb. 14: Durchschnittliche Lernleistung je Gruppe während der DRL-Sitzungen ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- B = Kontrolle Grenoble
- C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- D = Kontrolle München

* A/C: $p = 0,0027$ (t-Test)
 A/D: $p = 0,0065$ (t-Test)
 B/A: $p = 0,01$ (t-Test)
 B/C: $p = 0,000012$ (t-Test)
 B/D: $p = 0,00021$ (t-Test)

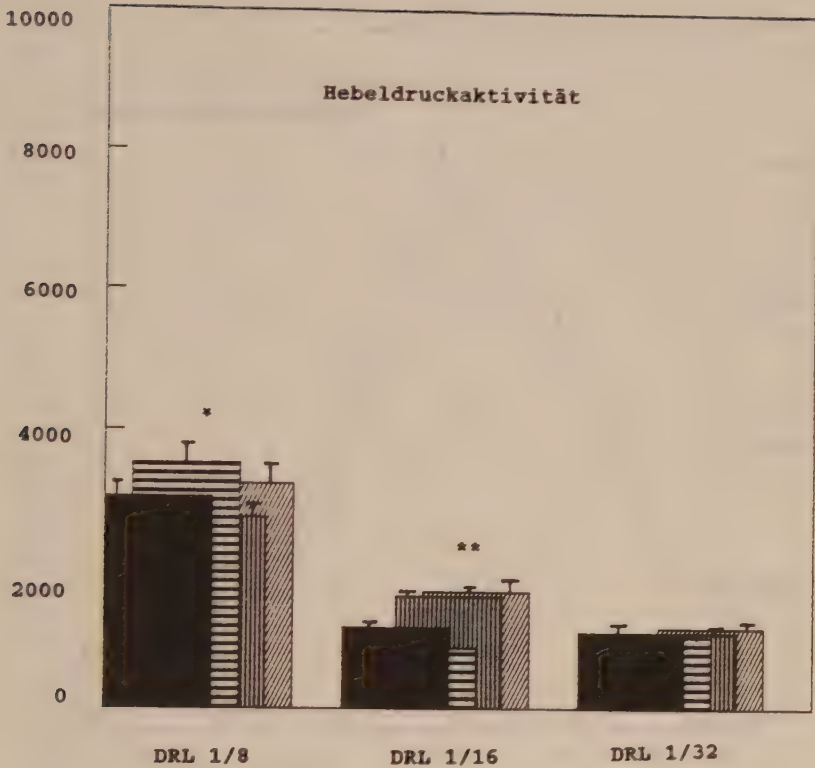


Abb. 15: Durchschnittliche Hebeldruckaktivität je Gruppe während der DRL-Sitzungen ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

* B/C: $p = 0,037$ (t-Test)

** A/B: $p = 0,0027$ (t-Test)
 A/C: $p = 0,0041$ (U-Test)
 A/D: $p = 0,0025$ (U-Test)
 B/C: $p = 0,00051$ (U-Test)
 B/D: $p = 0,00016$ (U-Test)

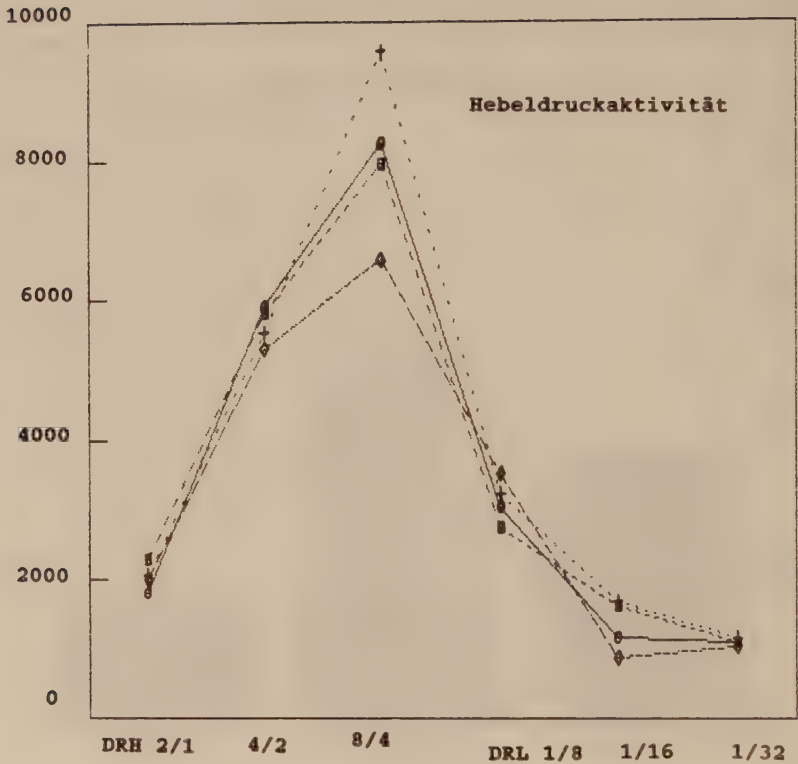


Abb. 16: Aktivitätsverlauf während der gesamten Testsitzungen

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ◇ B = Kontrolle Grenoble
- C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ⊕ D = Kontrolle München

Signifikante Unterschiede s. Abb. 13 und 15

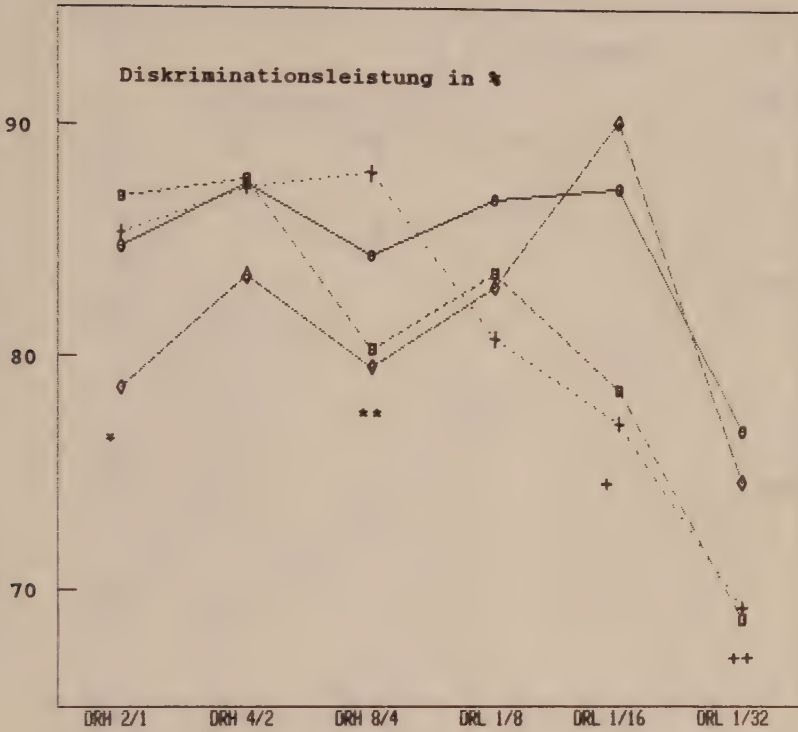


Abb. 17: Hell-Dunkeldiskriminierung der Gruppen während der operanten Konditionierung.

○ A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
 ◇ B = Kontrolle Grenoble
 □ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
 + D = Kontrolle München

* A/B: $p = 0.016$; U-Test
 C/B: $p = 0.0025$; U-Test
 D/B: $p = 0.01$; U-Test

** D/C: $p = 0.023$; U-Test

+ A/C: $p = 0.0041$; U-Test
 A/D: $p = 0.019$; U-Test
 B/C: $p = 0.00034$; U-Test
 B/D: $p = 0.00067$; U-Test

++ A/D: $p = 0.028$; U-Test

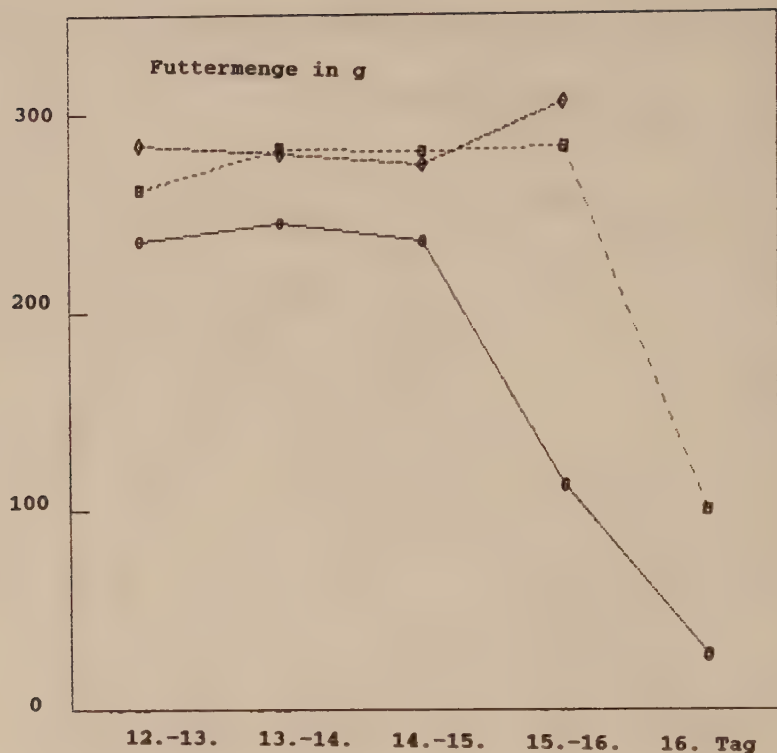


Abb. 18: Futterverbrauch der Muttertiere je Gruppe während der Exposition am 12.-16. Gestationstag (GT)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
 ◇ B = Kontrolle Grenoble (fehlender Meßwert am 16. GT)
 □ D = Kontrolle München

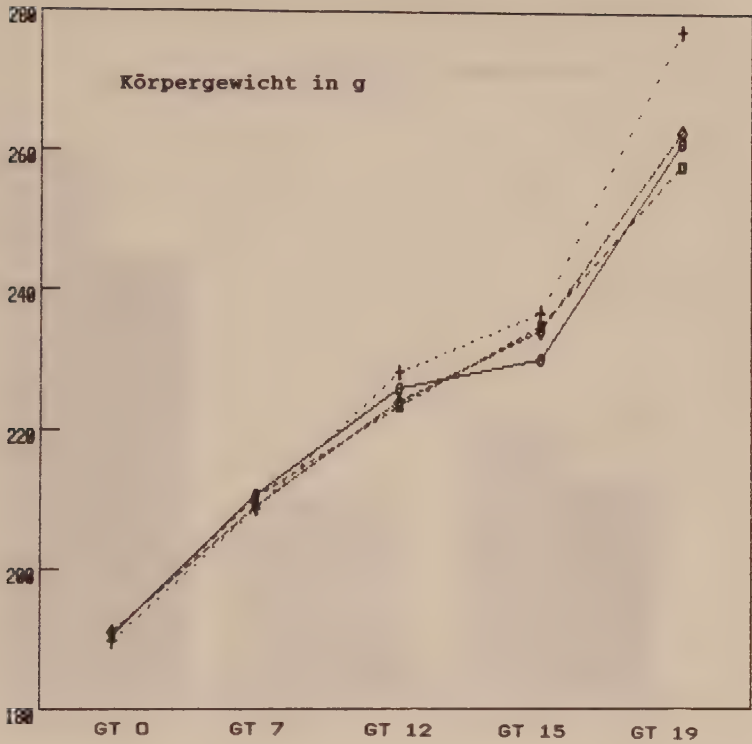


Abb. 19: Durchschnittliche Gewichte der Muttertiere je Gruppe während der Gravidität

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ◇ B = Kontrolle Grenoble
- C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- † D = Kontrolle München

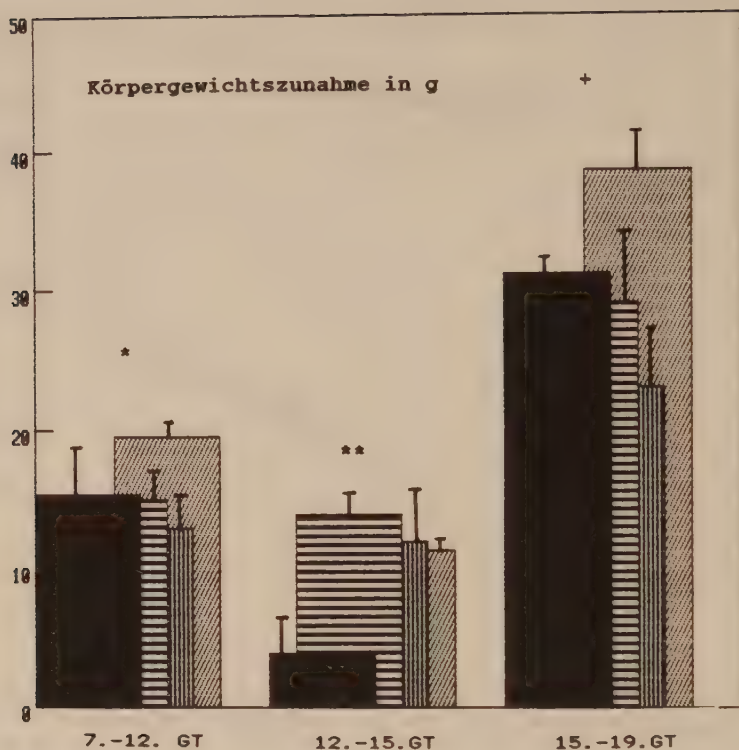


Abb. 20: Durchschnittliche Gewichtszunahmen je Muttertier
(T = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

- * 7.-12. GT : Hinreise (Gruppe A, B und C)
B/D: $p = 0,028$ (U-Test)
C/D: $p = 0,011$ (U-Test)
- ** 12.-15. GT : Magnetfeldexposition (Gruppe A)
A/B: $p = 0,0025$ (t-Test)
A/D: $p = 0,018$ (U-Test)
- + 15.-19. GT : Rückreise (Gruppe A, B und C)
Magnetfeldexposition (Gruppe C)
A/D: $p = 0,016$ (t-Test)
C/D: $p = 0,0095$ (U-Test)

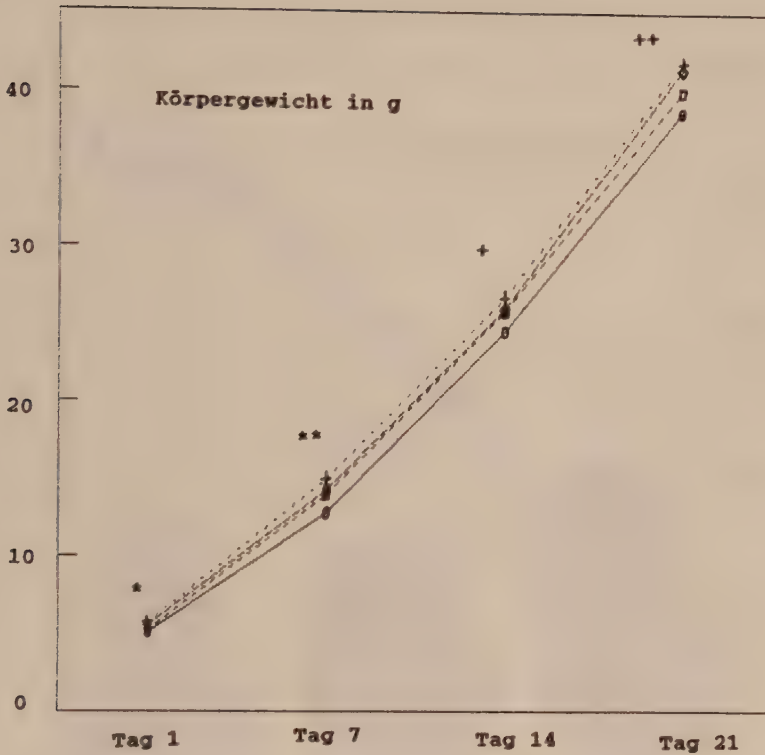


Abb. 21: Durchschnittliche Gewichtsentwicklung pro Nachkomme vor dem Absetztermin.

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
 ◇ B = Kontrolle Grenoble
 □ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
 + D = Kontrolle München

- * A/B: $p = 0,036$ (t-Test)
 ** A/D: $p = 0,023$ (t-Test)
 + A/D: $p = 0,044$ (t-Test)
 ++ A/B: $p = 0,043$ (t-Test)

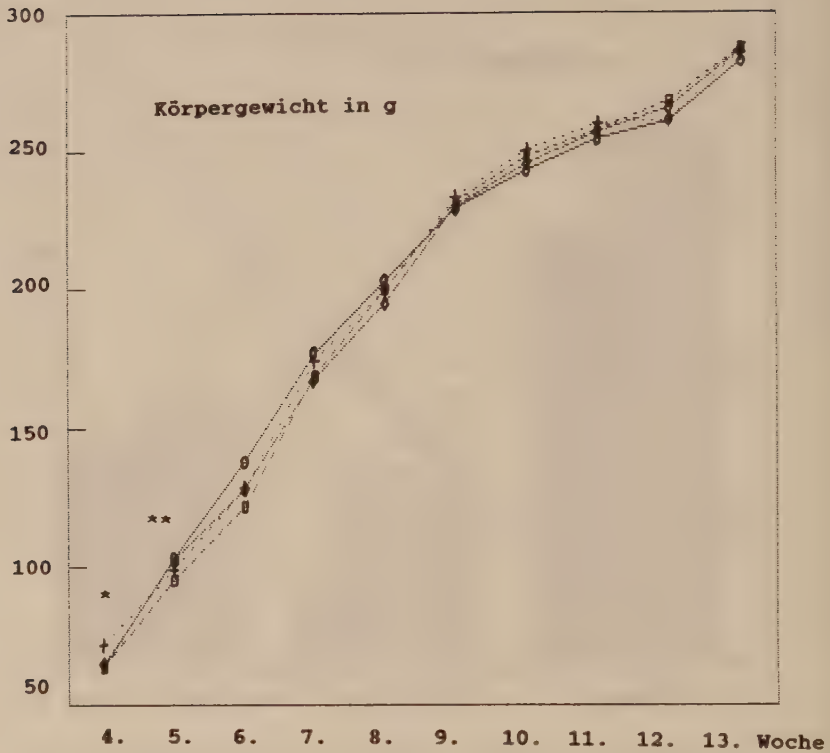


Abb. 22: Durchschnittliche Gewichte je Gruppe der männlichen Nachkommen bis zum Beginn der operanten Konditionierung

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
 ◇ B = Kontrolle Grenoble
 □ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
 + D = Kontrolle München

* A/D: $p = 0,008$ (U-Test)
 B/D: $p = 0,013$ (t-Test)
 C/D: $p = 0,014$ (t-Test)

** A/C: $p = 0,014$ (U-Test)

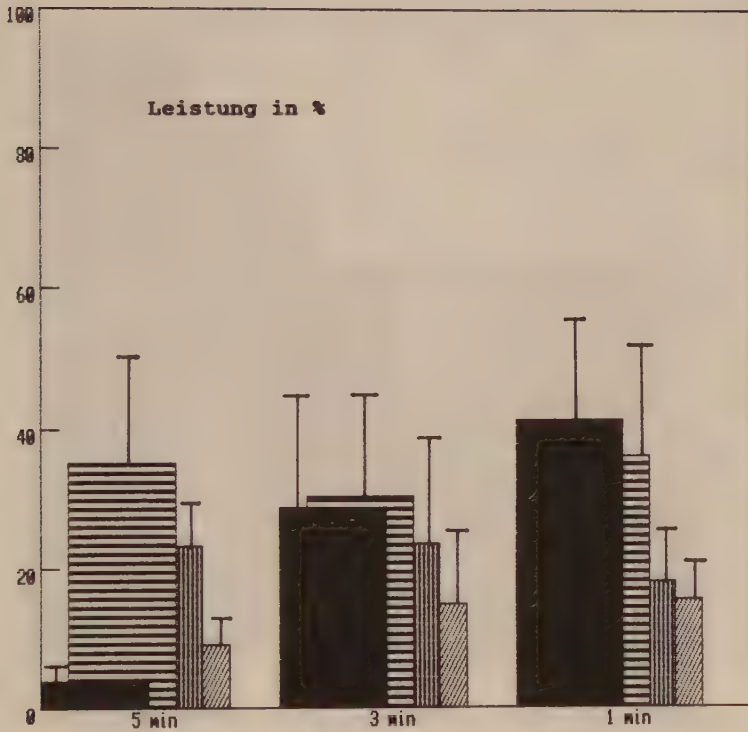


Abb. 23: Prozentuale Leistung der weiblichen Nachkommen je Gruppe nach 5-, 3- und 1-minütigem Vortraining im "Rotarod" ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

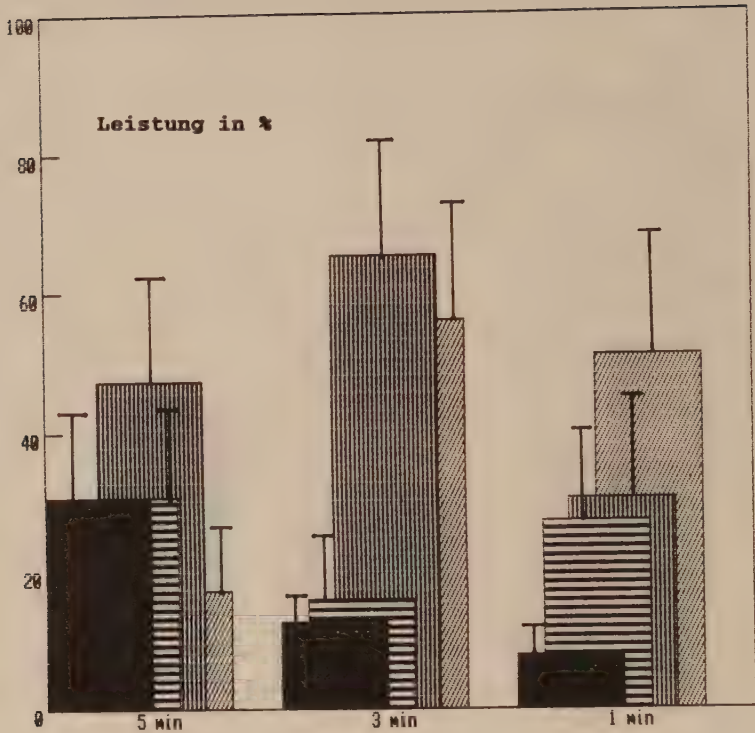


Abb. 24: Prozentuale Leistung der männlichen Nachkommen je Gruppe nach 5-, 3- und 1-minütigem Vortraining im "Rotarod" ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

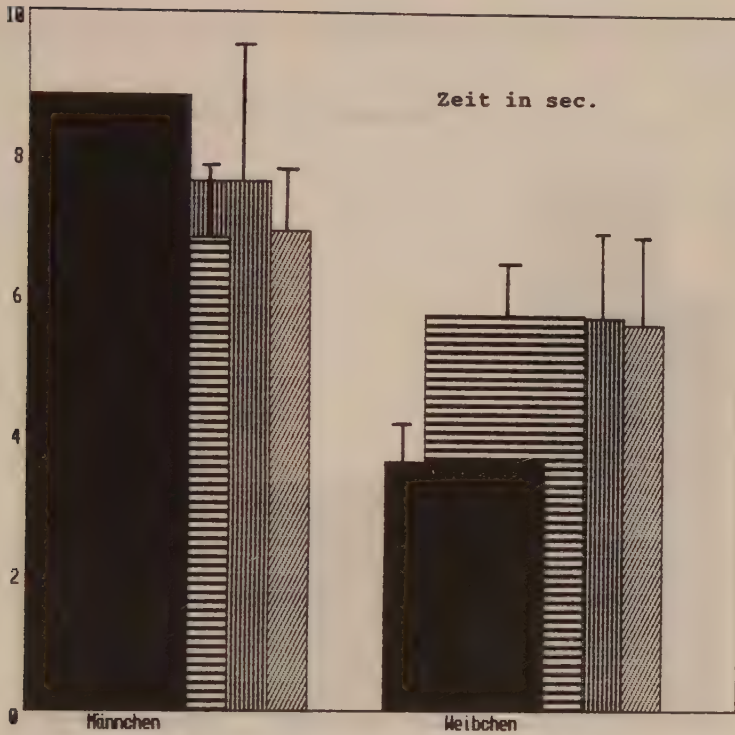


Abb. 25: "Hanging": Die Zeit in sec., welche ein 3 Wochen altes Tier an einer Stange hängen konnte, wurde gemessen und der Gruppendurchschnitt gebildet ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▩ D = Kontrolle München

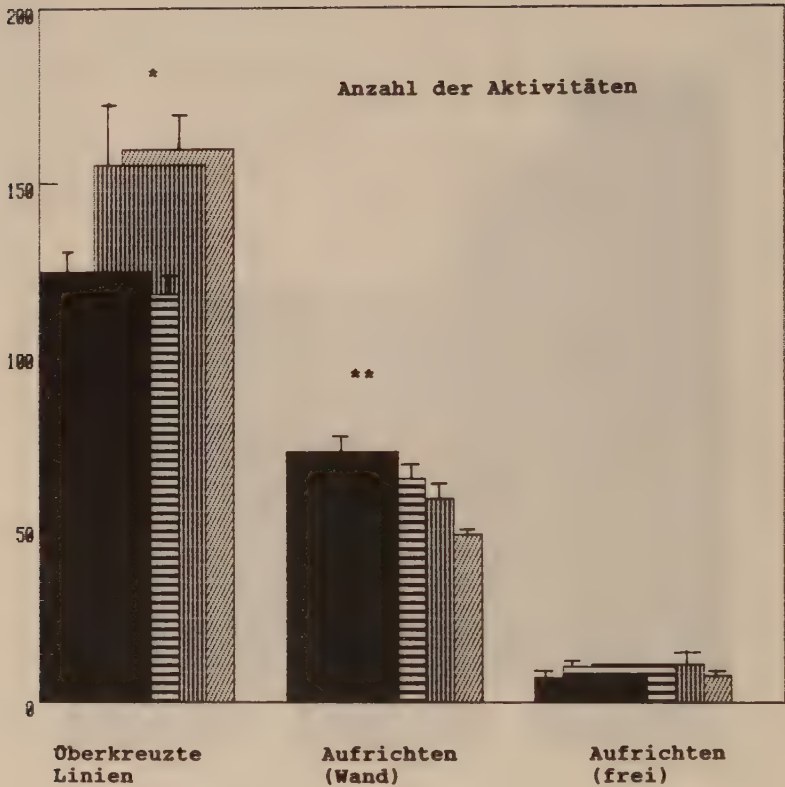


Abb. 26: Durchschnittliche Ergebnisse im "Open field" der weiblichen Nachkommen ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- B = Kontrolle Grenoble
- C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- D = Kontrolle München

* B/D: $p = 0.0030$; (t-Test)

** A/D: $p = 0.0014$; (t-Test)

B/D: $p = 0.0053$; (t-Test)

C/D: $p = 0.049$; (t-Test)

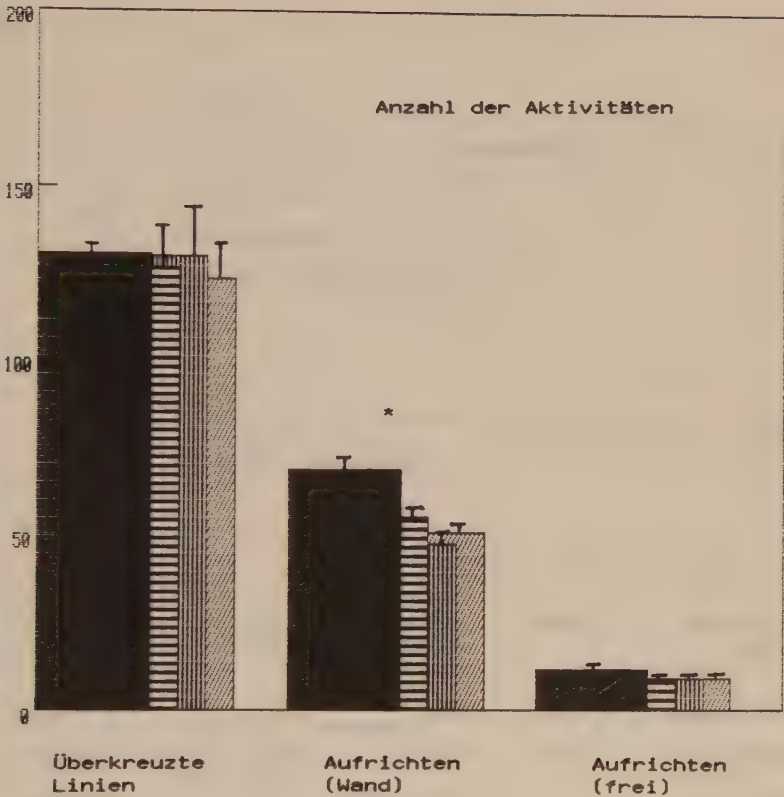


Abb. 27: Durchschnittliche Ergebnisse im "Open field" der männlichen Nachkommen ($\bar{T}$ = SE)

- A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- ▨ B = Kontrolle Grenoble
- ▤ C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- ▧ D = Kontrolle München

* A/B: $p = 0.017$; (t-Test)
 A/C: $p = 0.0028$; (t-Test)
 A/D: $p = 0.0058$; (t-Test)

Gruppe	Tiernummer			
A	1	8	9	16.....41
B	2	7	10	15.....42
C	3	6	11	14.....43
D	4	5	12	13.....44

Tab. 1: Einteilung der 44 Tiere in Gruppen

Haltung der Tiere	Tierzahl	Ges.Fläche (cm ²)	Fläche/Tier (cm ²)	Zeitraum der Besetzung
Makrolonkäfig	1	1000	1000	1.-21.Tg.p.c.
4-Etagenkäfig	10	3615	361	1.-14.Tg.p.c.
Expokäfig Funktionsversuch	11	3953	359	1.-20.Tg.p.c.
Expokäfig Hauptversuch	11	3953	359	10.-15.Tg.p.c

Tab. 2: Vorversuch: Flächenzuteilung (cm²) je Ratte

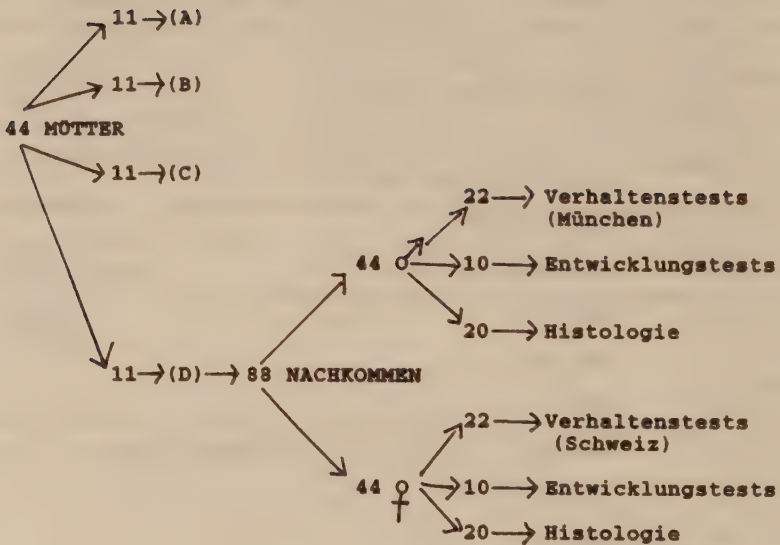
Zeit in Wochen

0	Paarung	
1	Lieferung der graviden Tiere	
2	Exposition der Gruppe A und C bzw.	
3	Scheinexposition der Gruppe B und D.	
4	Geburt; Wurfgrößennormierung	
5		
6	Entwicklungs- und Reflexentwicklungstests	
7		
8	Absetzen der Jungtiere	
9		
10	Auswahl der Tiere für die Verhaltenstests	
11		
12	Aufzucht der Tiere	
13		
14	Home cage emergence	
15	Open field	
16	Testtraining (PT)	
17	DRH 2/1	
18	DRH 4/2	
19	DRH 8/4	
20	DRL 1/8	Rotarod
21	DRL 1/16	
22	DRL 1/32	

Tab. 3 : Kalender der Untersuchungen

Gruppe	Tiernummer	Magnetfeldexposition
A	1-11	12.-16.(<u>±</u> 1) Tag p.c.; 8h/Tag
B	12-22	Scheinexponiert (Grenoble)
C	23-33	16,(<u>±</u> 1) Tag p.c. ; 1h
D	34-44	Scheinexponiert (München)

Tab. 4 : Einteilung der Gruppen in je 10 Tiere und eine Reserve



Tab. 5 : Logistik des Hauptversuchs

Gruppe A = Exponierte Tiere (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)

Tier-nr.	Anzahl d. NK	$\frac{\uparrow}{0:0}$	WurfGew. (g)	Gewicht/ NK (ϕ)	Tierverluste (Tag 1-21)
1	12	6:6	60.7	5.06	1L
2	13	5:7	60.3	5.03	1T; 1A
3	12	5:7	58.7	4.89	
4	10	3:7	57.0	5.70	
5	11	6:5	62.4	5.67	
6	14	8:6	70.9	5.06	1M
7	15	10:5	72.8	4.85	
8	12	4:5	46.9	5.21	3T; 3L; 1A
9	14	5:9	69.5	4.96	
10	15	8:7	73.4	4.89	5A
11	11	5:6	53.3	4.85	
$\bar{x}$	12.6		62.4	* 5.11	4L; 4T; 7A; 1M
$\pm$ SD	± 1.69		± 8.51	± 0.31	

* A/B: p = 0.0051 (t-Test)

Gruppe B = Kontrolle Grenoble

Tier-nr.	Anzahl d. NK	$\frac{\uparrow}{0:0}$	WurfGew. (g)	Gewicht/ NK (ϕ)	Tierverluste (Tag 1-21)
12	12	7:5	72.0	6.00	
13	11	2:9	56.1	5.10	3L; 3A
14	4	3:1	24.1	6.03	
15	9	3:6	51.4	5.71	
16	12	5:6	60.1	5.46	1T; 1A
17	11	9:2	60.6	5.51	
18	14	7:4	53.7	4.88	3T
19	9	3:6	48.5	5.39	
20	10	4:6	63.6	6.36	
21	12	9:2	60.9	5.54	1T
22	15	9:6	84.3	5.62	1L
$\bar{x}$	10.8		57.8	5.60	4L; 5T; 4A
$\pm$ SD	± 2.93		± 14.98	± 0.42	

Tab. 6a: Ergebnisse der Gruppen A (oben) und B (unten)

L = Lebensschwache;

M = Mißbildungen;

T = Totgeborene;

A = Aufzuchtverluste;

Gruppe C = Exponierte Gruppe (16. Tag p.c.; 1h)

Tier-nr.	Anzahl d. NK	$\overset{\nearrow}{0:0} +$	WurfGew. (g)	Gewicht/ NK ($\bar{x}$)	Tierverluste (Tag 1-21)
23	11	6:4	50.7	5.07	1T; 3A
24	14	6:8	75.1	5.36	
25	1	0:1	4.2	4.20	
26	13	8:5	76.0	5.85	
27	Abort				
28	Abort				1T
29	Abort				
30	12	6:5	49.3	4.48	
31	12	5:7	55.3	4.61	
32	8	3:5	45.2	5.64	
33	12	7:5	62.7	5.22	
$\bar{x}$	10.4		52.3	* 5.05	2T; 3A
$\pm$ SD	± 4.17		± 22.60	± 0.58	

C/B: $p = 0.03$; t-Test

Gruppe D = Kontrolle München

Tier-nr.	Anzahl d. NK	$\overset{\nearrow}{0:0} +$	WurfGew. (g)	Gewicht/ NK ($\bar{x}$)	Tierverluste (Tag 1-21)
34	17	6:11	87.5	5.15	2L
35	4	0:4	17.4	4.35	
36	6	2:3	25.7	5.14	
37	11	7:4	50.2	4.56	1L
38	13	6:7	75.0	5.77	
39	14	9:5	82.9	5.92	
40	11	5:6	71.2	6.47	1A
41	8	6:2	52.2	6.52	
42	13	7:6	65.3	5.02	
43	10	4:6	53.7	5.37	
44	9	5:4	58.6	6.51	
$\bar{x}$	10.6		58.2	5.53	3L; 1T; 1A
$\pm$ SD	± 3.72		± 21.94	± 0.77	

Tab. 6b: Wurfergebnisse der Gruppen C (oben) und D (unten)

L = Lebensschwache;
 M = Mißbildungen;
 T = Totgeborene;
 A = Aufzuchtverluste;

Tiernummer	GT 15	GT 16	GT 17	Abort
23	258.5		262.2	nein
24	275.8		292.7	nein
25	239.2	MAGNETFELD EXPOSITION	231.8	partieller
26	252.9		262.0	nein
27	243.4		237.0	ja
28	238.2		210.2	ja
29	237.1		238.9	ja
30	229.2		236.1	nein
31	215.8		226.4	nein
32	216.3		217.1	nein
33	216.1		231.2	nein

Tab. 7: Gewichtszunahmen der kurzzeitexponierten Gruppe C vom 15.-17. Gestationstag (GT) mit dazwischenliegender einstündiger Magnetfeldbelastung

Programm	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
DRH 1/2	Montag 8.2.	Dienstag 9.2.	Mittwoch 10.2. Wdh. Montag 15.2.	Donnerstag 11.2.
DRH 4/2	Dienstag 16.2.	Mittwoch 17.2.	Donnerstag 18.2.	Freitag 19.2.
DRH 8/4	Dienstag 23.2.	Mittwoch 24.2. Wdh. Montag 29.2.	Donnerstag 25.2.	Freitag 26.2.
DRL 1/8	Dienstag 1.3.	Mittwoch 2.3.	Donnerstag 3.3.	Freitag 4.3.
DRL 1/16	Montag 7.3.	Dienstag 8.3.	Mittwoch 9.3.	Donnerstag 10.3.
DRL 1/32	Montag 14.3.	Dienstag 15.3.	Mittwoch 16.3.	Donnerstag 17.3.

Tab. 8 Ablauf der operanten Konditionierung mit 2 Wiederholungsabläufen (Wdh.) aufgrund eines technischen Defektes

- A = Exponierte Gruppe (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)
- B = Kontrolle Grenoble
- C = Exponierte Tiere (16. Tag p.c.; 1h)
- D = Kontrolle München

	A	B	C	D
Überschrittene Linien	124.33 ± 15.55	117.17 ± 15.04	154.83 ± 42.39	159.67 ± 22.20
freies Aufrichten	7.33 ± 5.00	10.50 ± 2.88	11.00 ± 7.16	8.00 ± 3.29
Aufrichten (Wand)	72.33 ± 12.60	64.33 ± 10.01	58.83 ± 10.61	48.17 ± 4.96
Putzen	0.83 ± 0.75	1.17 ± 0.75	1.33 ± 1.97	0.5 ± 0.87
Kratzen	1.66 ± 1.21	2.66 ± 1.97	1.33 ± 1.21	1.67 ± 1.03
Urinieren (Tropfen)	0	0.17 ± 0.41	1.50 ± 1.22	4.33 ± 3.87
Defäkation (Boli)	1.66 ± 2.25	0.83 ± 1.33	2.16 ± 2.04	4.33 ± 1.21
	A	B	C	D

Überschrittene Linien	130.67 ± 9.88	126.50 ± 30.82	129.67 ± 34.61	123.67 ± 23.38
freies Aufrichten	11.50 ± 2.90	9.14 ± 3.19	9.17 ± 3.31	9.17 ± 4.83
Aufrichten (Wand)	69.00 ± 9.49	55.00 ± 7.32	47.67 ± 9.33	50.83 ± 8.50
Putzen	0.83 ± 0.98	1.17 ± 0.75	0.50 ± 0.55	0.83 ± 0.41
Kratzen	1.00 ± 0.89	1.83 ± 2.64	0.67 ± 1.21	0.50 ± 0.87
Urinieren (Tropfen)	1.67 ± 1.50	2.8 ± 1.72	3.83 ± 1.17	2.33 ± 1.50
Defäkation (Boli)	2.50 ± 2.17	2.66 ± 1.50	3.00 ± 1.90	3.33 ± 1.21

Tab. 9: Durchschnittliche Gruppenergebnisse der weiblichen (oben) und männlichen (unten) Nachkommen im "Open field" ($\bar{x} \pm SD$).

A = Exponierte Gruppe (12.-16. Tg.p.c.; 8h/Tag)
 B = Kontrolle Grenoble
 C = Exponierte Gruppe (16. Tg.p.c.; 1h)
 D = Kontrolle München

	A (n=8)	B (n=8)	C (n=6)	D (n=8)
"Tail hang"	2.	2.	2.	2.
"Pinna detachment"	3.-4.	2.-4.	3.-4.	2.-4.
"Surface righting"	2.-5.	2.-5.	2.-5.	2.-5.
"Cliff avoidance"	4.-10.	4.-9.	5.-8.	4.-8.
"Incisor eruption"	11.-12.	10.-12.	10.-12.	10.-12.
"Eye opening"	14.-16.	14.-16.	15.-16.	14.-16.

Tab. 10: "Landmarks": Anhaltspunkte für die regelrechte Ausbildung von körperlichen Merkmalen und Reflexen. Der Tag, an dem das erste und das letzte Tier einer Gruppe positiv waren, wurde notiert.
 n = Anzahl der getesteten Würfe/Gruppe
 Je Wurf wurde ein Männchen und ein Weibchen getestet.

A = Exponierte Gruppe (12.-16. Tag p.c.; 8h/Tag)

B = Kontrolle Grenoble

C = Exponierte Gruppe (16. Tag p.c.; 1h)

D = Kontrolle München

8. LITERATURVERZEICHNIS

Adams, J., Buelke-Sam, J., Kimmel, C.A., Nelson, C.J. Reiter, L.W., Sobotka, T.J., Tilson, H.A., Nelson, B.K.:

Collaborative behavioral teratology study:
Protocol design and testing procedures.
Neurobehav. Toxicol. Teratol. 7, 579-586 (1985).

Angermeier, W. F.:

Kontrolle des Verhaltens.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1976).

Baker, H.J., Lindsey, J.R., Weisbroth, S.H.:

The laboratory rat.
Vol. I, Biology and Diseases, Academic Press, New York,
London (1979).

Baker, H.J., Lindsey, J.R., Weisbroth, S.H.:

The laboratory rat.
Vol. II, Research Applications, Academic Press, New York,
London (1980).

Barnothy, J. M.:

Growth rate of mice in static magnetic fields.
Nature 200, 86-87 (1963).

Barnothy, M. F.:

Biological effects of magnetic fields.
Plenum Press, New York (1964).

Barnothy, J. M.:

Abnormalities in organs of mice induced by magnetic fields.
Nature 221, 270-271 (1969).

Barnothy, M. F.

Biological effects of magnetic fields.
Vol. 2, Plenum Press, New-York-London (1969).

Beischer, D.E., Knepton, J.C.:

Influence of strong magnetic fields on the
electrocardiogram of squirrel monkeys.
Aerosp. Med. 35, 939-944 (1964).

Bellossi, A.:

Effect of static magnetic fields on survival of leukaemia-
prone AKR mice.
Radiat. Environ. Biophys. 25, 75-80 (1986).

Bernhardt, J.H.:

Kernspintomographie: Mögliche Risiken
Med. Physik, 45-49, (1983).

Bernhardt, J.H. , Kossel, F.:

Gesundheitliche Risiken bei der Anwendung der NMR-
Tomographie und In-vivo-Spektroskopie
Fortschr. Röntgenstr. 141, 251-258 (1984).

Bernhardt, J.H.:

Assessment of experimentally observed bioeffects in view
of their clinical relevance and the exposure at work
places.
in: Biological effects of static and extremely low frequency
magnetic fields.
Ed.: J.H. Bernhardt, MMV Medizin Verlag München, 157-170
(1986)

Bernhardt, J.H.:

Biological effects of static and extremely low frequency
magnetic fields.
MMV Medizin Verlag, München (1986).

Blab, K.:

Über die Wirkung hoher statischer Magnetfelder:
Verhaltenstests und weiterführende Untersuchungen an
Ratten.
Diss. med. vet., München (In Vorbereitung).

Blakemore, R.P.:

Magnetostatic bacteria.
Science 190, 377-379 (1975).

Bliss, V.L., Heppner, F.H.:

Circadian activity rhythm influenced by near zero magnetic
field.
Nature 261, 411-412 (1976).

Bornhausen, M., Matthes, R.:

Behavioral and temperature studies in rats exposed to
static magnetic fields.
in: BGA-Schriften 3/86
Ed.: J. Bernhardt
MMV Medizin Verlag, München, 91-94 (1986).

Bouvet, J. Maret, G.:

Embryonic development of the quail in strong magnetic
fields.
in: Biophysical effects of steady magnetic fields
Ed.: G. Maret, J. Kiepenheuer, N. Boccara
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London,
Paris, Tokyo, 139-143. (1986).

Brockhaus

Die Entwicklungsgeschichte der Erde.
VEB F. A. Brockhausverlag Leipzig, 81 (1981)

Bundesgesundheitsamt:

Empfehlungen zur Vermeidung gesundheitlicher Risiken verursacht durch magnetische und hochfrequente elektromagnetische Felder bei der NMR-Tomographie und In-vivo-NMR-Spektroskopie.

Bundesgesundheitsbl. 27, Nr. 3, 92-96 (1984).

Davis, H.P., Mizumori, S.J.Y., Allen, H. Rosenzweig, M.R., Bennett, E.L., Tenforde T.S.:

Behavioral studies with mice exposed to DC and 60-HZ magnetic fields.

Bioelectromagnetics 5, 147-164 (1984).

Delgado, J.M.R., Leal, J., Monteagudo, J.L., Garcia, M.G.:

Embryological changes induced by weak, extremely low frequency electromagnetic fields.

J. Anat. 134, 533-551 (1982).

Ecochard, J., Maret, G., Kiepenheuer, J.:

Magnetic fields modify the surface temperature of pigeons. Naturwissenschaften 73, 43 (1986).

Ecochard, J., Maret, G.:

Magnetic field driven thermal convection in air: a mechanism for field-induced skin temperature changes in animals.

in: Biophysical effects of steady magnetic fields

Ed: G. Maret, N. Boccara and J. Kiepenheuer

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London,

Paris, Tokyo, 132-137 (1986).

Ferster, C.B., Skinner, B. F.:

Schedules of reinforcement.

Appletons Century Croft Inc, New York (1957).

Fischer Kolleg 3 Physik

Fischer Taschenbuchverlag GmbH Frankfurt am Main 273-281 (1973).

Furchtgott, E., Echols, M.:

Aktivität und emotionalität in pre- und neonatal x-irradiation.

J. comp. Physl. 51, 292-294 (1958).

Furchtgott, E.:

Behavioral Effects of Ionizing Radiations: 1955-61.

Psychol. Bull. 60, 157-199 (1963).

Gremmel, H., Wendhausen, H., Wunsch, F.:

Biologische Effekte statischer Magnetfelder bei NMR-Tomographie.

Wissenschaftliche Mitteilung der radiolog. Klinik der Univers. Kiel (1983).

Gremmel, H., Wendhausen, H., Wunsch, F.:

Biologische Effekte statischer Magnetfelder bei NMR-
Tomographie am Menschen.
Z. Phys. Barn. Med. Klin. 14, 160-168 (1985).

Gulden van der, W.J.I., Hooijdonk van, C.L., Jong de, P., Kremer,
A.K.:

Versuchstiere und Versuchstiertechnik
Veröffentlichungen der Gesellschaft für Versuchstierkunde,
Band 1, 4, Basel (1975).

Hagemann, E.:

Ratte und Maus
Versuchstiere in der Forschung.
Walter de Gruyter & Co. Berlin (1960).

Höfling, O.:

Physik II für die Sekundarstufe II.
Teilband 2: Elektrizität - Magnetismus - Optik -
Relativitätstheorie.
Ferd. Dümmlers Verlag, Bonn (1973).

Jensh, R. P.:

Behavioral testing procedures: a review.
in: Handb. of Exp. Pharm. 65,
Ed.: E. M. Johnson and D. M. Kochhar
Springer Verlag Berlin Heidelberg, New York, 171-197
(1983).

Klug, H.:

Instrumentelle Verhaltensuntersuchungen an der Ratte: Über
die Wirkung verschiedener Dosen einer pränatalen
Bestrahlung niedriger Dosisleistung.
Diss. med. vet., München (1986).

Konermann, G., Mönig, H.:

Untersuchungen über den Einfluß statischer Magnetfelder
auf die pränatale Entwicklung der Maus.
Radiologie 26, 490-497 (1986).

Krause N.:

Exposure of people to static and time variable magnetic
fields in technology, medicine, research and public life:
dosimetric aspects.
in: Biological effects of static and extremely low frequency
magnetic fields
Ed.: J.H. Bernhardt, MMV Medizin Verlag München, 57-74
(1986).

Laforge, H., Moisan, M., Champagne, F., Seguin, M.:

General adaption syndrome and magnetostatic field: effects
on sleep and delayed reinforcement of low rate.
J. Psych. 98, 49-55 (1978).

Leonhard, B. E.:

Behavioral teratology and toxicology.
Psychopharmacology 2, 239-282 (1985).

Maiershofer, I.:

Instrumentelle Lernfähigkeit der Ratte nach pränataler
Exposition mit ionisierenden Strahlen an verschiedenen
Gestationstagen.
Diss. med. vet., München (1985).

Mattern, T.:

Einfluß von 60 Co-Gamma-Bestrahlung eines Uterushorns
trächtiger Ratten auf die instrumentelle Verhaltensleistung
der Nachkommen.
Diss. med. vet., München (1985).

Michel, G.:

Kompendium der Embryologie der Haustiere.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York (1977).

Moore, B. R.:

Is the homing pigeon's map geomagnetic?
Nature 285, 69-70 (1980).

Oberwallner, M.:

Standardisierte Verhaltensuntersuchungen an der Ratte
nach pränataler Bestrahlung mit niedrigen Dosen.
Diss. med. München (1984)

Osbakken, M., Griffith, J., Taczanowsky, P.:

A gross morphologic, hematologic and blood chemistry study
of adult and neonatal mice chronically exposed to high
magnetic fields.
Magn. Reson. Med. 3, 502-517 (1986).

Ramm, B., Hofmann, G.:

Biomathematik und medizinische Statistik.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1982).

Rodier, P.M.:

Behavioral teratology
in: Handbook of Teratology,
Ed.: J.G. Wilson and F.C. Fraser
Plenum Press, New York, London, 397-428 (1978).

Rudolph, K.:

Weak 50 Hz electromagnetic fields activate rat open field
behavior.
Physl. Behav. 35, 505-508 (1985).

Seltz, B.:

Untersuchungen der Lernfähigkeit der Ratte nach einer pränatalen Gammastrahlenexposition niedriger Dosisleistung zu verschiedenen Gestationszeitpunkten.
Diss. med. vet., München (1986).

Semm P.:

Sensitivity to natural magnetic fields in the central nervous system of pigeons.
in: Biological effects of static and extremely low frequency magnetic fields.
Ed.: Bernhardt, J.H., MMV Medizin Verlag München, 96-104 (1986).

Serra, G.:

Licht- und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen am ZNS von Ratten nach pränataler Exposition mit hohen statischen Magnetfeldern.
Diss. med. vet., München (1989, in Vorbereitung).

Sperber, D., Oldenburg R., Dransfeld, K.:

Magnetic field induced temperature change in mice.
Naturwissenschaften 71, 100-101 (1984).

Stuchly M.A.:

Exposure to static and time-varying magnetic fields in industry, medicine, research and public life; dosimetric aspects.
in: Biological effects of static and extremely low frequency magnetic fields.
Ed.: Bernhardt, J.H., MMV Medizin Verlag München, 39-56 (1986).

Tarpy R.M.:

Lernen
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979).

Tenforde, T.S.:

Magnetic field effects on biological systems.
Plenum Press, New York, London (1978).

Tenforde, T.S., Gaffey, C.T., Moyer, B.R., Budinger, T.F.:

Cardiovascular alterations in Macaca monkeys exposed to stationary magnetic fields: Experimental observations and theoretical analysis.
Bioelectromagnetics 4, 1-9 (1983).

Tenforde T.S.:

Thermoregulation in rodents exposed to high-intensity stationary magnetic fields.
Bioelectromagnetics 7, 341-346 (1986).

Wendhausen, H., Gremmel, H., Wunsch, F.:

Biological effects of static magnetic field used in NMR-Tomography. Proceedings of the XVI th. International Congress of Radiology, Hawaii, USA (1985).

Zimmermann, B., Hentschel, D.:

Wirkung eines statischen Magnetfeldes (3.5 T) auf das Reproduktionsverhalten von Mäusen, auf die embryonale und fetale Entwicklung und auf ausgewählte hämatologische Parameter.

Digit. Bilddiagnostik 7, 155-161 (1987).

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. K. Tempel danke ich besonders für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Dissertationsarbeit, für das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbracht, hat und seine jederzeit gewährte Hilfeleistung.

Herrn Dr. med. Bornhausen, Institut für Toxikologie der GSF (Leiter: Prof. Dr. med. H. Greim), gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas. Unter seiner Leitung wurden sämtliche Arbeiten, die hier beschrieben wurden, durchgeführt. Seine Ratschläge, Diskussionen und seine persönliche Anteilnahme haben viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. med. vet. habil. W. Schmahl, Institut für Pathologie der GSF (Leiter: Prof. Dr. med. Gössner), für die Möglichkeit zur Durchführung der Dissertation.

Für ihre liebenswürdige und tatkräftige Unterstützung bei der Bewältigung technischer Probleme danke ich recht herzlich Frau B. Semder, vet. med. techn. Assistentin.

Besonderen Dank möchte ich auch an Frau Dr. med. vet. H. Klug-Behr für die Anregungen und Ratschläge bei der Planung der Arbeit aussprechen.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Kollegen Karin Blab und Giovanni Serra für die gute Zusammenarbeit und Hilfe bei allen aufkommenden gemeinsamen Problemen bedanken.

LEBENS LAUF

Name : Anna Maria Lax geb. Hundscheil

Geburtstag : 20 . 07. 1958

Geburtsort : Haag/Obb.

Eltern : Anna Hundscheil, geb. Kern , Hausfrau
Josef Hundscheil, Elektromeister

Schulbildung : Sept. 1965 - Juli 1969 Volksschule Haag
Sept. 1969 - 1976 Gymnasium Wasserburg/Inn
(Mittlere Reife)
Sept. 1976 - Juli 1977 BFS Miesbach
(Hauswirtschafterin im städtischen Bereich)
Sept. 1977 - Juli 1980 BOS Miesbach
(Abitur)

Studium : Nov. 1980 - Juli 1986 Studium der
Tiermedizin an der LMU München

Eheschließung : 19. Febr. 1982 mit Walter Lax,
Sonderschullehrer

Approbation : 29. Aug. 1986

Promotion : seit Okt. 1986 in der Gesellschaft für
Strahlen- und Umweltforschung (GSF),
Neuherberg

